



ACC/ESC Document de consens al experților

Document de consens clinic al experților Colegiului American de Cardiologie/Societății Europene de Cardiologie asupra cardiomiopatiei hipertrofice

Raport al Comitetului Colegiului American de Cardiologie de Documente de Consens Clinic al Experților și al Comitetului Societății Europene de Cardiologie pentru Ghiduri Practice

Membrii comisiei de redactare : Barry J. Maron (co-președinte)^{a,b}, William J. McKenna (co-președinte)^{a,b,*}, Gordon K. Danielson^a, Lukas J. Kappenberger^{a,b,*}, Horst J. Kuhn^{b,*}, Christine E. Seidman, Pravin M. Shah^a, William H. Spencer III^a, Paolo Spirito^{a,b,*}, Folkert J. Ten Cate^{a,b,*}, E. Douglas Wigle^a

Comisia ACCF asupra Documentelor de consens clinic al experților : Robert A. Vogel (președinte), Jonathan Abrams, Eric R. Bates, Bruce R Brodie†, Peter G. Danias†, Gabriel Gregoratos, Mark A. Hlatky, Judith S. Hochman, Saniv Kaul, Robert C. Lichtenberg, Jonathan R. Lindner, Robert A. O'Rourke‡, Gerald M. Prohost, Richard S. Schofield, Cynthia M. Tracy†, William L. Winters Jr†

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice* : Werner W. Klein (președinte), Silvia G. Piori (co-președinte), Angeles Alonso Garcia, Carina Blomstorm-Lundqvist, Guy De Backer, Jaap Deckers, Markus Flather, Jaromir Hradec, Ali Oto, Alexander Parkhomenko, Sigmund Silber, Adam Torbicki

Cuprins

Preambul

Introducere

Organizarea comitetului

Scopul documentului de consens

Considerații generale și perspective

Nomenclatura, definiții și diagnostic

Obstrucția căii de golire VS

Diagnosticul genetic și molecular

Considerații generale asupra istoriei naturale și evoluției clinice

Medicația în stadiul final al bolii

Pacienții asimptomatici

Profilaxia endocarditei infecțioase

Sarcina

Opțiuni de tratament pentru pacienții refractari la tratamentul farmacologic

Terapii alternative pentru ameliorarea obstrucției

subvalvulare și a simptomelor

Pacingul bicameral

Ablația septală percutană

Moartea subită

Stratificarea riscului

^a Colegiul American de Cardiologie

^b Societatea Europeană de Cardiologie

* Reprezentanți oficiali ai Societății Europene de Cardiologie

† Membrii formali ai Comisiei

‡ Președintele Comisiei

Simptome și strategii de tratament farmacologic

Beta-blocantele
Verapamilul
Disopiramida

Prevenția

Recomandări pentru sportul de performanță

Fibrilația atrială

Referințe

Preambul

Acest document a fost conceput ca un document de consens clinic al experților (DCCE), combinând resursele ACC și ESC. Scopul documentului este acela de a oferi o perspectivă a stării actuale în ceea ce privește managementul pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică. Documentele de consens al experților își propun să informeze practicienii, contribuabilii și alte părți interesate asupra opiniei ACC/ESC privind evoluția unor practici clinice și/sau unor tehnologii larg aplicabile sau nou apărute. Subiectele alese pentru realizarea acestor documente sunt desemnate întrucât se consideră că baza de evidențe, experiența cu tehnologia și/sau practica clinică nu sunt suficient de bine dezvoltate pentru a fi evaluate în cadrul formal al ghidurilor de practică ACC/AHA. Adesea pe tematica respectivă există numeroase investigații în curs. Astfel cititorul ar trebui să vadă aceste documente (DCE) ca o încercare a ACC și ESC de a informa și ghida practica clinică în zone unde nu sunt încă disponibile dovezi riguroase sau dovezile existente nu sunt larg acceptate. Atunci când e posibil, aceste documente includ indicații și contraindicații. Unele din subiectele abordate de DCE vor fi ulterior reluate de comitetul de practică al ACC/AHA.

Grupul de experți asupra documentelor de consens clinic (Task Force) face toate eforturile pentru a preveni conflicte de interes actuale sau potențiale care ar putea să apară ca urmare a unor relații sau unor interese personale ale membrilor grupului. În acest sens, toți membrii grupului sunt obligați să facă declarații asupra lipsei unor astfel de relații care ar putea fi percepute drept conflicte de interes reale sau potențiale. Aceste declarații sunt revăzute, comunicate oral membrilor grupului la prima întâlnire și actualizate atunci când este cazul.

Robert A. Vogel, MD, FACC,
președintele comitetului ACC de redactare a DCCE.
Werner W. Klein, MD, FACC, FESC,
președintele comitetului ESC pentru Ghiduri Practice.

Introducere

Organizarea comitetului și trecerea în revistă a dovezilor.

Comitetul de redactare a constat în experți recunoscuți în domeniul CMH reprezentând Fundația Colegiului American de Cardiologie (ACCF) și Societatea Europeană de Cardiologie (ESC). Au fost reprezentate atât sectorul academic cât și cel al practicii private; documentul a fost revăzut de doi recenzori oficiali nominalizați de ACC, trei recenzori oficiali nominalizați

de ESC, 12 membri ai comitetului clinic de electrofiziologie al Fundației ACC și 4 revizori suplimentari nominalizați de comitetul de redactare. Documentul a fost aprobat pentru publicare de Comitetul de Experți al ACC în august 2003 și de Boardul ESC în iulie 2003. Acest document va fi considerat valabil până când Grupul de experți asupra documentelor de consens clinic îl va revizui sau îl va retrage de la distribuție. Adicional surselor bibliografice citate ca parte a acestui document, o bibliografie vastă, incluzând referințe suplimentare, este disponibilă pe paginile web ale ACCF și ESC.

Scopul documentului de consens al experților

CMH este o boală cardiacă genetică complexă și relativ frecventă (aproximativ 1 la 500 în populația generală adultă) care a fost subiect al unor investigații intense în ultimii 40 de ani²⁻¹⁵. CMH afectează în egală măsură bărbații și femeile, apare la diverse rase și în zone geografice diferite, deși pare să fie subdiagnosticată la femei, minorități și populații defavorizate¹⁶⁻²⁰.

CMH este o cauză foarte frecventă de moarte subită cardiacă la oameni tineri (inclusiv atleți de performanță²¹⁻²⁹) și poate conduce la deces și suferință la pacienții de toate vârstele, deși poate fi frecvent compatibilă cu o longevitate normală³⁰⁻³⁵. Datorită heterogenității expresiei și evoluției clinice^{7,36-42} CMH prezintă adesea incertitudini de diagnostic și este o dilemă de tratament pentru cardiologi și alți practicieni (mai ales pentru cei care evaluează rar astfel de pacienți).

În plus, introducerea unor noi strategii terapeutice care se adresează unor subgrupe de pacienți cu CMH^{7,43-49} a declanșat controverse predictibile și întrebări dificile care apar periodic; ca atare se consideră oportună clarificarea perspectivelor acelor aspecte clinice legate de evoluția tratamentului în CMH.

Considerații generale și perspective

Acest document clinico-științific reprezintă consensul unui grup de experți numiți de ACC și ESC. Grupul de redactare cuprinde specialiști cardiovasculari și de biologie moleculară, fiecare cu o largă experiență în CMH. Grupul s-a concentrat mai ales asupra tratamentului acestei boli complexe și a sugerat strategii de tratament prudente, practice și contemporane pentru diverse subgrupuri de pacienți care compun spectrul larg al CMH. Din cauza prevalenței rare a CMH în practica cardiologică generală, a prezentării clinicii diverse, mecanismelor diverse ale morbidității și mortalității cât și modalităților diferite de debut^{7,11, 13, 36-38, 42,51-59} dovezile privind decizia

terapeutică pentru tratament medicamentos sau alte proceduri au provenit adesea din studii nerandomizate și retrospective. Studiile extinse controlate și randomizate cum au fost cele care au oferit răspunsurile importante privind managementul cardiopatiei ischemice cronice și insuficienței cardiace⁶⁰⁻⁶² nu au fost în general disponibile pentru CMH. De aceea strategiile de tratament sunt bazate pe datele disponibile obținute în studii observaționale, uneori la grupe mici de pacienți sau derivate din experiența clinică cumulată a unor investigații individuale sau din extrapolări rezonabile derivate din datele acceptate privind alte boli cardiace. Ca o consecință, realizarea unor algoritmi clinici pentru evaluarea prognosticului și indicarea deciziilor terapeutice a fost dificilă și nu a dobândit un acord general. În anumite situații clinice, deciziile și strategiile trebuie să fie inevitabil individualizate fiecărui pacient.

Înțelegerea bazei moleculare, evoluției clinice și tratamentului CMH s-a ameliorat substanțial în ultima perioadă. În particular s-a înțeles mai clar heterogenitatea moleculară și clinică a acestei boli și prezența unor subgrupuri de pacienți care inevitabil influențează considerațiile terapeutice. Unele strategii de management sunt noi și în plină evoluție și, de aceea, acest document nu poate să ofere în toate cazurile o evaluare definitivă a rolului lor în arsenalul terapeutic. De asemenea, pentru unele subseturi rare în spectrul larg al bolii, datele disponibile sunt puține pentru a putea permite ghidarea clară a terapiei. Luând în considerare aceste aspecte, grupul de experți a încercat să creeze un document care să nu fie numai actual și pertinent, dar care să aibă potențialul de a rămâne valabil o perioadă cât mai lungă.

Nomenclatura, definiții și diagnostic clinic

Diagnosticul CMH este stabilit cel mai ușor și mai corect cu ajutorul ecocardiografiei bidimensionale care demonstrează hipertrofia VS (tipic cu distribuție asimetrică și care poate avea virtual și orice aspect de îngroșare segmentară sau difuză a peretelui ventricular)³⁶.

Îngroșarea peretelui ventricular este asociată cu o cavitate nedilatată și adesea hiperdinamică (des cu obliterarea sistolică a cavității) în absența unei alte boli cardiace sau sistemice (de exemplu HTA sau stenoză aortică) capabilă să producă gradul de hipertrofie evidențiat și indiferent de prezența sau nu a obstrucției tractului de golire. Deși criteriul de diagnostic obișnuit este o grosime maximă a peretelui mai mare sau egală cu 15 mm, corelații genotip - fenotip au arătat că în principiu orice grosime de perete (inclusiv cea normală!) este compatibilă cu prezența unei gene mutante pentru CMH. O creștere ușoară de grosime a peretelui (13-14 mm), potențial datorită unei CMH, trebuie diferențiată de expresia extremă a unui cord de atlet cu semnificație fiziologică. Apariția rezonanței magnetice care oferă imagini tomografice de mare rezoluție poate reprezenta un mijloc diagnostic suplimentar, mai ales la pacienții cu studii ecografice tehnic suboptimale sau atunci când

hipertrofia este limitată la zone neobișnuite ale peretelui VS.

De la prima descriere modernă a lui Teare în 1958,¹² CMH a fost cunoscută sub o serie confuzivă de nume care reflectă pe larg heterogenitatea ei clinică, apariția rară în practica cardiologică și experiența redusă a primilor investigații. Aceasta problema de nomenclatură a fost un obstacol în recunoașterea bolii de către comunitatea medicală și nonmedicală. Astăzi termenul de cardiomiopatie hipertrofică (CMH) este larg acceptat ca termen preferat, pentru că el descrie corect spectrul larg de manifestări al bolii și nu introduce ideea greșită că obstrucția tractului de golire este o caracteristică invariabilă a bolii așa cum o făceau termenii de CMH obstructivă⁷⁰, stenoză aortică subvalvulară musculară⁷¹ sau stenoză aortică subvalvulară hipertrofică idiopatică⁷². Într-adevăr, cea mai mare parte a pacienților cu CMH nu au obstacol al tractului de golire în condiții bazale deși mulți pot să dezvolte gradienti dinamici subaortici de diverse mărimi în cursul unor manevre de provocare^{7,13,41,72-77}. De notat că deși absența obstrucției în repaus este comună atât la pacienții simptomatici cât și asimptomatici majoritatea modalităților de tratament sunt dedicate pacienților cu obstacol în tractul de golire^{41,43-49,78-108}.

Obstrucția tractului de golire VS

E important d punct de vedere clinic să distingem formele obstructive de CMH de cele neobstructive, bazându-ne pe prezența sau absența unui gradient în tractul de golire al VS, în condiții de repaus sau condiții de provocare^{5,7,11,13,41,109,110}. La majoritatea pacienților strategiile de management sunt croite tradițional în funcție de statusul hemodinamic. Obstrucția tractului de golire (OTG VS) este responsabilă pentru un suflu sistolic apical intens asociat cu o serie de alte semne clinice unice^{14,72,111}, cu hipertrofie a porțiunii bazale a septului ventricular și tract de golire îngust, cât și cu valve mitrale mari și elongate la mulți pacienți^{39,12-114}. Obstrucția poate să fie subaortică^{13,71,72} sau medioventriculară^{13,115} ca localizare. Obstacolul subaortic este cauzat de mișcarea sistolică anterioară a foițelor valvei mitrale (SAM) și de contactul mezosistolic al acestora cu septul interventricular^{13,71,113,116-119}. Această obstrucție mecanică a tractului de golire survine în condițiile prezenței unei ejeții cu viteză crescute în cursul căreia o proporție variabilă a fluxului anterograd este expulzată în protosistolă^{120,121}. Mișcarea sistolică anterioară este probabil atribuibilă unui efect de sucțiune^{117,122} sau posibil unui fenomen Venturi^{13,118} și nu este responsabilă numai de obstrucția subaortică ci și de regurgitarea mitrală concomitentă (în general mică/medie) cauzată de apoziția incompletă a foițelor și tipic direcționată posterior în atriu stâng (AS)^{111,123}. Când jetul de regurgitare mitrală are direcție anterioară sau centrală în AS, sau dacă sunt prezente mai multe jeturi trebuie să suspectăm anomalii intrinseci concomitente ale valvei mitrale (de exemplu degenerare mixomatoasă, fibroză a cuspidelor sau inserție anormală a mușchilor

papilari)^{13,91,115,124}. Ocazional (poate în 5% din cazuri) gradientii intracavitari și fluxul antegrad îngreunat sunt determinate de poziția musculară în zona medie a cavității (de obicei în absența unui contact între valva mitrală și sept) presupunând o inserție anormală a mușchiului papilar pe valva mitrală anterioară sau hipertrofie excesivă și malalinere a miocardului medioventricular sau a mușchilor papilari^{13,91,115}.

Deși aceasta a fost subiectul unor controverse periodice, este astăzi larg acceptat că gradientul subaortic (30 mmHg sau mai mult) și creșterile asociate ale presiunilor intracavitare reflectă un obstacol mecanic real pentru fluxul antegrad și au importanță fiziopatologică și prognostică¹²⁷⁻¹²⁸. OTG VS este un predictor independent puternic pentru moartea subită cardiacă (risc relativ față de pacienții fără obstacol 2.0), pentru simptomatologie severă cls. III și IV NYHA, cât și pentru mortalitate prin insuficiență cardiacă și AVC (risc relativ 4,4)¹²⁷. Cu toate acestea, probabilitatea apariției unor simptome severe și mortalitatea nu au diferit în funcție de mărimea gradientului atunci când acesta a depășit 30 mm.

Consecințele bolii legate de obstacolul cronic al tractului de golire sunt probabil mediate de creșterea secundară a stresului parietal, de ischemia miocardică, moartea celulară și fibroza secundară^{7,127,129}. De aceea prezența obstacolului tractului de golire justifică intervenția suplimentară pentru reducerea și abolirea gradientilor subvalvulari la pacienții cu simptome severe, refractari la tratamentul medicamentos maximal^{11,14,41,127}.

OTG VS este caracteristic dinamică: mărimea (sau chiar prezența) gradientului este spontan labilă și variază considerabil cu un număr de modificări fiziologice diverse mergând de la mese abundente până la consumurile mici de alcool^{72,73,109}. Diverse limite de gradienti au fost propuse pentru clasificarea pacienților individuali în grupe hemodinamice, dar împărțirea riguroasă în astfel de categorii conform gradientului poate să fie dificilă din cauza modificărilor dinamice imprevizibile care apar^{72,73}.

Cu toate acestea, este rezonabil să împărțim spectrul global al CMH în subgrupe hemodinamice, în funcție de gradientul instantaneu de vârf evaluat prin Doppler continuu: 1. tip obstructiv cu gradient de repaus mai mare de 30 mmHg; 2. tip cu obstacol latent: gradient mai mic de 30 mm Hg în repaus, mai mare sau egal cu 30 mm Hg (2,7m/s) la provocare 3. tip neobstructiv: sub 30 mm Hg chiar în condiții de provocare. Conform convenției clinice actuale gradientii subvalvulari sunt măsurați de rutina noninvasiv, ecocardiografic (Doppler continuu) evitând astfel în general necesitatea unor cateterizări repetate (exceptând cazurile cu suspiciune de ateroscleroză coronariană sau leziuni valvulare asociate).

E important să subliniem că o gamă variată de proceduri a fost utilizată tradițional pentru provocarea gradientului (nitrit de amil, manevra Valsalva, răspuns post extra sistolic, izoproterenol sau dobutamină, ortostatism sau exercițiu fiziologic)^{3,72,73} dar nu există o standardizare a acestor manevre și multe au început să fie

considerate ca nefiziologice. Pentru definirea unor gradienti latenți în timpul și/sau imediat după exercițiu în scopul luării unor decizii terapeutice majore, testul de efort (covor rulant sau bicicletă) asociat ecocardiografiei Doppler este manevra preferată și cea mai fiziologică, ținând cont că simptomele legate de CMH apar tipic la efort. Administrarea i.v. de dobutamină nu este de dorit^{130,131} (a se vedea discuția privind ablația septală).

Genetica și diagnosticul molecular

CMH este moștenită ca un caracter Mendelian autozomal dominant și este produsă de mutații ale oricăreia din cele 10 gene care codează componentele proteice ale sarcomerului (alcătuit din filamente subțiri și groase cu funcție contractilă, structurală sau regulatoare)^{6,9,17-19,64,65,132-139}. Spectrul clinic al bolii poate fi privit ca o entitate unică de boală primară a sarcomerului^{18,63}. Trei dintre genele mutante responsabile de CMH sunt mai frecvente, și anume cele care implică lanțul greu al betamiozinei (prima identificată), proteina C de legătură a miozinei și troponina T, ele acoperă probabil mai mult din jumătate de pacienții genotipați până în acest moment. La restul pacienților sunt implicate alte 7 gene: modificări ale lanțurilor ușoare regulatoare sau esențiale de miozină, titină, alfatropomiozină, alfaactină, troponină cardiac I și lanț greu al alfa miozinei. Această diversitate genetică este la rândul ei dublată de o heterogenitate intragenică cu cca. 200 de mutații identificate până acum. (Vezi <http://genetics.med.harverd.edu/seidman/cg3>). Majoritatea lor sunt mutații de tip "missense" cu un singur reziduu aminoacidic substituit⁶³. Într-adevar, defectele moleculare pentru CMH sunt de obicei diferite la indivizii neînruțiți și multe alte mutații, ale genelor identificate anterior (sau chiar în gene adiționale, fiecare responsabilă pentru o mica proporție a CMH familiale) vor fi cu siguranță identificate.

Expersia fenotipică a CMH este urmea nu numai a mutației cauzale, dar și a unor gene modificante și a factorilor de mediu^{140,141}. Mărimea efectului pe care genele modificante îl au asupra expresiei morfologice nu a fost încă sistematic explorată dar poate fi dedusă din variabilitatea fenotipică a indivizilor afectați în aceeași familie și purtători ai unei modificări cauzale identice. Ca rezultat al complexității biologiei moleculare a hipertrofiei, un număr mare de gene poate influența expresia fenotipică. Există de asemenea o recunoaștere în creștere a genezei anomaliilor electrofiziologice asociate CMH. De exemplu riscul crescut de fibrilație atrială în CMH a fost identificat cu o mutație a lanțului greu al beta-miozinei Arg 663 His¹³⁶.

Mutațiile de tip "missens" ale genei care codează subunitatea regulatorie gama 2 a proteinei AMP activate (PRKA-2), un regulator al hemostaziei energetice celulare, au fost identificate în apariția CMH familială asociată cu preexcitație ventriculară^{134,142}. Absența histopatologiei clasice de tip dezorganizare miocitară, o cauză moleculară distinctă pentru hipertrofie (parțial reflectând acumularea de glicogen în miocite) și boala progresivă a sistemului de

conducere cu bloc total, disting PRKA-2 de mutațiile implicând gene ale proteinelor de sarcomer tipice CMH¹⁴². Acest sindrom este mai corect privit ca tezaurismoză, distinctă de CMH adevărată. De aceea s-ar putea să nu fie corect să ne bazăm managementul și evaluarea riscului pacienților cu hipertrofie cardiacă și WPW pe datele derivate de la pacienți cu CMH clasic. De asemenea îngroșarea peretelui ventricular asemănătoare CMH apare la copii (și unii adulți) cu alte boli: de ex. sindrom Noonan, miopatii mitocondriale, ataxie Friedreich, tulburări metabolice, boala Anderson-Fabry (deficiență a enzimei lizozomale alfa-galactozidază X-linkată)^{143,144}, noncompactare miocardică¹⁴⁵ și amiloidoza cardiacă¹¹⁰.

Studiile de genetică moleculară din ultimul deceniu au subliniat și au oferit importante clarificări privind heterogenitatea clinică și genetică a CMH incluzând posibilitatea diagnosticului preclinic a indivizilor afectați de o genă mutantă dar care nu prezintă semne fenotipice ecografice sau electrocardiografice^{6,17,57,64,65,146,147}. CMH poate să fie mai frecventă în populație decât prevalența citată de 1:500 (bazată pe recunoașterea ecografică a fenotipului caracteristic)¹ din cauza expresiei incomplete, variabile și independente de timp a fenotipului și pentru că mulți indivizi afectați nu au fost recunoscuți clinic și nu sunt prezenți în practica generală cardiologică⁵⁰. În evaluarea clinică a pedigree-urilor individuale este obligatorie informarea persoanei investigate asupra caracterului familial și transmisia autozomal dominantă a CMH.

Nu toți indivizii purtători ai unui defect genetic vor exprima caracterele clinice ale unei CMH (de ex. HVS la eco, ECG anormal sau simptome) pe toată durata vieții și modificările electrocardiografice sau disfuncția diastolică evaluată prin Doppler tisular pot precede apariția fenotipului ecografic clasic – mai ales la tineri^{148 - 151}. Studiile clinice și de genetică moleculară au demonstrat că nu există de fapt nici o valoare limită a grosimii de perete ventricular în prezența unei gene mutante pentru CMH^{17,65,146-148,152}. De exemplu, este obișnuit pentru copii sub 13 ani să fie purtători silențioși ai unei mutații fără evidență ecografică de HVS. De obicei remodelarea substanțială a VS cu apariția spontană de HVS se asociază cu creșterea accelerată și maturarea produsă în adolescență și cu apariția unei expresii complete în momentul maturității fizice (17-18 ani)^{150, 152, 153}.

În plus noile criterii diagnostice pentru CMH sunt recent bazate pe studii genotip fenotip care au arătat că penetranța incompletă și expresia bolii cu hipertrofie absentă sau minimă poate apare la indivizi adulți, cel mai frecvent la cei cu mutații ale proteinei C sau ale troponinei T^{17, 19, 65, 135, 149, 151}. Atât în studiile cross-sectionale¹⁷ cât și în cele ecografice⁶⁵ seriate s-a evidențiat faptul că mutațiile proteinei C prezintă o penetranță legată de vârstă și există o apariție și instalare tardivă a fenotipului, cu apariția de novo și întârziată a HVS la ecografie, la vârstă medie sau chiar mai târziu. De aceea ideea tradițională că o ecografie și o electrocardiogramă normală la adultul tânăr sunt o dovadă că acesta ar constitui o rudă neafectată genetic a

unui probant a fost revizuită. Astfel de modificări morfologice cu debut la adult au făcut să nu mai fie posibile declararea (și asigurarea) unor membri maturi asimptomatici ai unor familii de CMH ca nefiind afectați de mutația genetică incriminată.

Trebuie încurajat screeningul clinic al rudelor de gradul I și altor membri ai familiei. De aceea când diagnosticul bazat pe ADN nu este posibil, strategia clinică recomandată pentru screeningul membrilor familiei include istoricul și examinarea fizică, ECG cu 12 derivații și ecocardiografie 2D anual pe perioada adolescenței (12-18 ani). Deoarece există posibilitatea ca hipertrofia la adult să apară mai tardiv, este indicat ca rudele adulte (peste 18 ani) cu electrocardiogramă normală să repete un examen clinic la fiecare 5 ani. Screeningul rudelor mai tinere de 12 ani nu este făcut sistematic decât dacă copilul are un istoric familial cu risc înalt sau efectuează activități sportive de performanță. Pacienții identificați prin screening familial (sau cu alta ocazie) sunt evaluați la 12-18 luni așa cum este menționat la capitolul de stratificare a riscului și la cel privind moartea subită cardiacă.

Analiza ADN pentru genele mutante este metoda definitivă de stabilire a diagnosticului de CMH, însă există câteva obstacole privind trecerea de la cercetarea genetică la aplicațiile în practica clinică, din cauza heterogenității crescute, a frecvenței reduse cu care fiecare mutație în parte apare în populația cu CMH și importante dificultăți metodologice asociate cu identificarea unei singure mutații pe 10 gene diferite, ca urmare a complexității, consumului de timp și costurilor tehnicilor de laborator implicate. Analiza mutațiilor e practic limitată în acest moment la câteva laboratoare orientate spre cercetare. Dezvoltarea actuală a unor metodologii mai bune pentru secvențializarea automată a ADN-ului, cât și metode indirecte pentru stabilirea profilului secvențial, oferă astăzi tehnici sensibile care pot defini cu acuratețe cauza moleculară pentru CMH la un singur pacient fără să implice analize complexe ale membrilor familiei în pedigree-urile extinse. Cu toate acestea, numărul mare și dimensiunea genelor care trebuie examinate la fiecare caz continuă să limiteze eficiența unui diagnostic bazat pe analiza genetică. Totuși mutația identificată la un proband și definirea statusului genetic al tuturor membrilor famililor este eficientă și ieftină.

Deși există un interes în aplicarea terapiei genetice într-un mare număr de boli umane dobândite, este extrem de dificilă în acest moment utilizarea clinică a acestei tehnologii în CMH. Cardiomiopatia hipertrofică este transmisă ca o trăsătură autozomal dominantă și persoanele afectate au o alelă mutantă și una normală. Deoarece cele mai multe mutații în această boală determină substituția unui aminoacid al unei anumite proteine, terapia genetică ar avea teoretic sarcina dificilă de a ținti și inactiva doar alela mutantă, proteina codată sau pe ambele. În plus selecția pacienților pentru terapia genetică ar fi deosebit de complexă dat fiind că unele forme ale bolii sunt compatibile cu o longevitate normală și absența simptomelor. Astfel de terapii se adresează

numai unui mic subset de pacienți reprezentați de membrii foarte tineri din familii cu risc crescut identificați dinainte de dezvoltarea HVS. Modelele animale cu CMH¹⁵⁴, incluzând șoareci și iepuri, pot duce la dezvoltarea unor terapii farmacologice care să reducă manifestările bolii inclusiv fibroza și manifestările interstiale¹⁵⁵⁻¹⁵⁸.

Considerații generale privind istoria naturală și evoluția clinică

CMH este o boală cardiovasculară unică cu potențial de apariție clinică în orice stadiu al vieții, de la nou-născuți la vârstnici. Evoluția clinică este tipic variabilă și pacienții pot rămâne stabili pentru lungi perioade de timp, aproximativ 25% din cohortele de CMH având longevitate normală de 75 de ani sau mai mult^{7, 30, 31, 34, 159}. Cu toate acestea, evoluția multor pacienți poate fi marcată de evenimente clinice adverse, în primul rând moarte subită, AVC embolic și insuficiență cardiacă^{5, 7, 29}.

^{30, 38}. CMH este de asemenea o cauză rară de insuficiență cardiacă la nou-născuți și copii foarte mici; prezența sa la acest grup de vârstă este un semn de prognostic nefavorabil.^{53, 58}

În general, evoluția clinică nefavorabilă se produce prin una sau mai multe din următoarele căi de evoluție, care dictează în final și strategiile de tratament (Figurile 1 și 2)^{5, 7, 11, 14, 26}:

1. risc crescut de moarte prematură și neașteptată;
2. simptome progresive, în primul rând dispnee de efort, dureri toracice (tipice de angină sau atipice) și alterarea conștienței, incluzând sincopa sau presincopa (lipotimie, amețelă) în prezența unei funcții sistolice ventriculare stângi păstrate;
3. progresia spre insuficiență cardiacă congestivă avansată cu remodelare VS și disfuncție sistolică^{37, 160};
4. complicații ale fibrilației atriale incluzând AVC embolic³⁸.

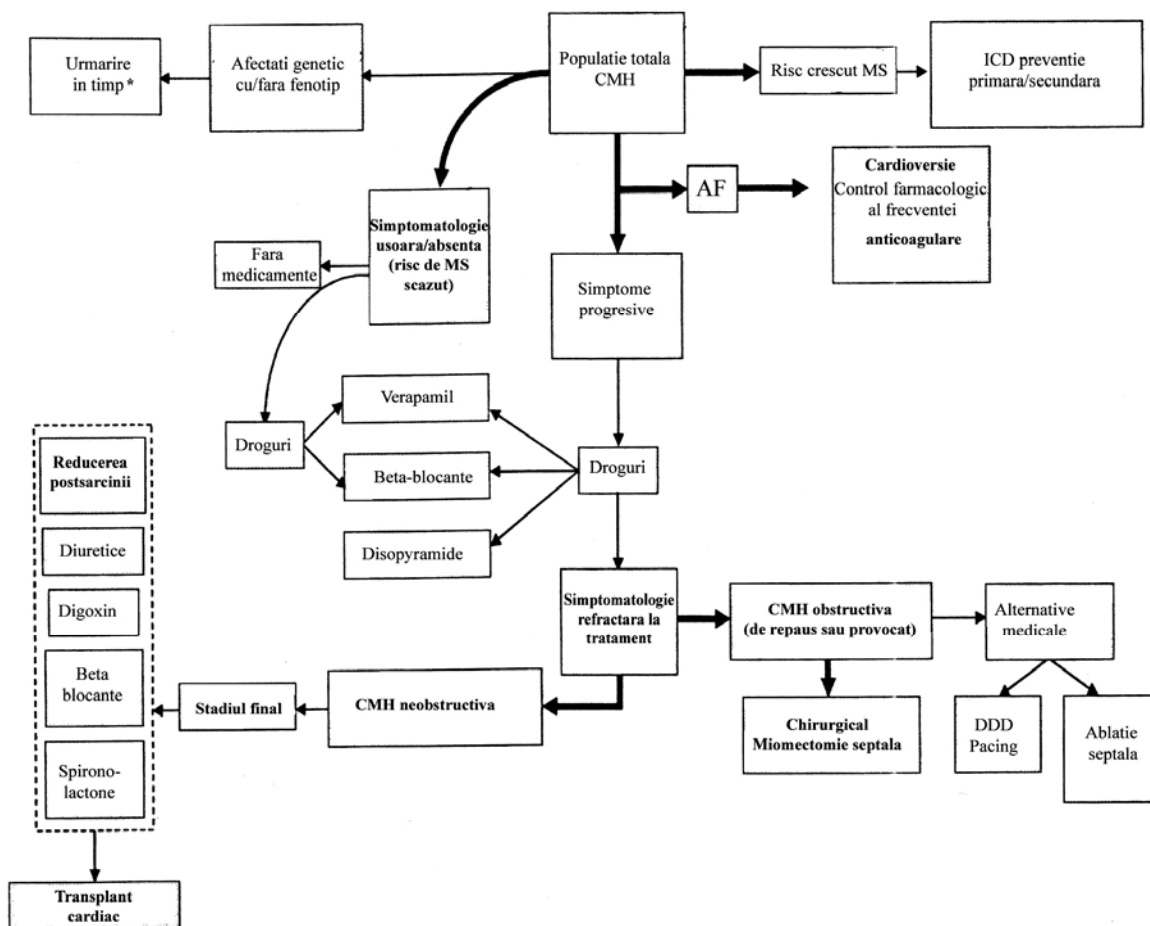


FIG.1 Manifestările clinice și strategiile terapeutice pentru subgrupurile de pacienții cu CMH. Vezi textul pentru detalii. AF=fibrilație atriale; DDD bicameral; ICD = defibrilator implantabil; MS= moarte subită; Rx. = tratament *Fără tratament specific sau intervențional indicat, cu excepția situațiilor excepționale

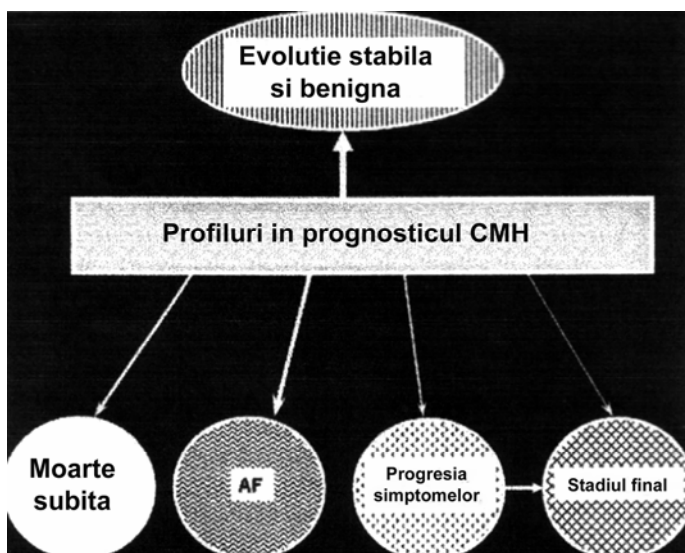


Fig.2 Căile principale de progresie a bolii în CMH

Cu toate acestea, aprecierea implicațiilor clinice ale CMH (și a strategiilor terapeutice) necesită o cunoaștere a particularităților de prezentare și a anumitor tendințe cu important impact în percepția asupra bolii.^{5, 7, 11, 59, 164} Probabil într-un grad mult mai mare decât în alte boli cardiovasculare, foarte multe din datele clinice publicate în ultimii ani au provenit de la câteva centre terțiare selectate din America de Nord și Europa și s-au referit disproporționat la pacienți incluși datorită riscului lor înalt și simptomelor severe necesitând îngrijire de înaltă specializare (ca de exemplu chirurgie)^{59, 164}. Pe de altă parte pacienți asimptomatici, clinic stabili sau în vârstă au fost adesea subreprezențați.

Supradependența de datele frecvent citate din aceste centre, privind ratele crescute ale morții subite în CMH (de 3-6%) au dus la o exagerare a riscului global și a impactului acestei boli asupra pacienților și au contribuit la o percepție greșită că CMH este invariabil o boală cu evoluție nefavorabilă, cu consecințe adverse inevitabile și necesitând frecvent intervenții terapeutice majore^{7, 59, 165}.

Cu toate acestea, raportări mai recente din centre nonterțiare, ale unor cohorte mai puțin selectate, regionale, comunitare (care nu au fost supuse selecției centrelor terțiare) sunt probabil mai reprezentative privind situația reală a bolii și citează rate de mortalitate anuală de aproximativ 1%, cu supraviețuire a pacienților care nu este practic diferită de supraviețuirea generală a populației adulte din Statele Unite. Cu toate acestea este de notat că există grupuri de pacienți – în spectrul larg al CMH – a căror mortalitate depășește cu mult 1%, care atinge rate de până la 6% pe an, anterior atribuite întregului grup de CMH^{7, 11, 41, 165, 166}.

CMH atribuibilă mutațiilor proteinelor de sarcomer apare și la persoane vârstnice¹³⁹ și trebuie diferențiată de consecințele hipertensiunii arteriale și de modificările legate de vârstă ale inimii, apărute fără implicare genetică.

Factorii care conduc la o mortalitate scăzută la unii pacienți cu CMH sunt în mare parte necunoscuți. E posibil ca un substrat genetic benign să determine prognosticul favorabil și speranța de viață normală. Cu toate acestea, în prezent, sunt disponibile date genotipice numai pentru un număr limitat de pacienți vârstnici, la care mutațiile proteinei C de legătură a miozinei au fost cele mai frecvente¹³⁹. Pacienții vârstnici cu CMH se prezintă caracteristic cu grade reduse de HVS și pot să nu prezinte simptome severe. Unii au gradient subaortic semnificativ în repaus, adesea cauzat de SAM asociat cu valve mitrale de dimensiuni normale dar deplasate anterior (aparent prin acumulare de calciu la nivelul inelului mitral posterior) spre un tract de golire VS mic¹⁶⁷. Diagnosticul definitiv de CMH la pacienții cu HVS și hipertensiune arterială sistemică este adesea dificil de pus, mai ales dacă grosimea de perete nu depășește 20 mm și mișcarea sistolică anterioară (SAM) este absentă. În absența genotipării, HVS marcată, disproporționată cu gradul de hipertensiune, aspectele neobișnuite de HVS caracteristice de obicei CMH³⁶ sau obstrucția tractului de golire în repaus reprezintă argumente prezumtive pentru CMH¹²⁷.

Nu rareori, CMH coexistă cu alte boli cardiovasculare cum ar fi hipertensiunea arterială și/sau cardiopatia ischemică cronică. La astfel de pacienți tratamentul CMH ar trebui apreciat independent de comorbibilități și fiecare dintre boli ar trebui tratată conform standardelor. De exemplu pot apare probleme legate de evitarea inhibitorilor de conversie în tratamentul hipertensiunii arteriale în prezența OTGVS sau legate de dificultatea excudării bolii coronariene la pacienții cu CMH și angina pectorală.

Rezumând, este probabil cel mai corect să privim CMH ca fiind o boală complexă capabilă să producă consecințe clinice importante și moarte prematură la anumiți pacienți, în timp ce alți pacienți au longevitate și

speranța de viață normală, cu suferință clinică absentă sau ușoară și nu necesită intervenții terapeutice majore. Mulți indivizi afectați de CMH pot să nu necesite tratament pentru cea mai mare parte sau pentru întreaga lor durată de viață și de aceea, acești pacienți trebuie reasigurați și încurajați în ceea ce privește prognosticul lor.

Simptomatologia și managementul terapeutic

Unul dintre scopurile tratamentului în CMH este ameliorarea simptomelor datorate insuficienței cardiace (Fig.1). Pentru mai bine de 35 de ani, de la introducerea betablocanților la mijlocul anilor '60, terapia farmacologică a fost tradițional inițiată pentru ameliorarea dispneei de efort (cu sau fără durere toracică) și creșterea capacității de efort^{3,10, 14, 168-179}. De asemenea terapia medicamentoasă este de cele mai multe ori singura opțiune terapeutică la îndemână pentru majoritatea pacienților fără obstrucție a tractului de golire VS, în condiții de repaus sau provocare, subgrup care reprezintă o proporție mare din populația cu CMH. Într-adevăr, este convențional acceptată inițierea empirică a terapiei în condițiile apariției simptomelor (dispneea de efort), deși există puține trialuri randomizate care compară efectele medicamentelor în CMH.^{5,7,11,179}(Fig. 1)

Dispneea și disconfortul (adesea durere toracică asociată) care apar la efort, amețeala, presincoapa sau sincopa apar de obicei în condițiile unei funcții sistolice păstrate și a unui ventricul stâng nedilatat^{5,7,11,14, 180}. Simptomele par a fi produse în mare măsură de disfuncția diastolică cu afectarea umplerii VS din cauza relaxării anormale și a creșterii rigidității pereților ventriculari, ducând la creșterea presiunii în atrul stâng și a presiunii telediastolice VS (cu reducerea volumului bătaie și a debitului cardiac)¹⁸¹⁻¹⁸⁸, congestie pulmonară și alterarea capacității de efort cu reducerea consumului de oxigen maxim la efort.¹⁸⁹

Fiziopatologia simptomelor datorate acestei forme de insuficiență cardiacă diastolică, se împletește cu alte mecanisme fiziopatologice importante cum ar fi ischemia miocardică¹⁹⁰⁻²⁰¹, obstrucții ale tractului de golire asociate cu regurgitare mitrală^{13, 127} și fibrilația atrială¹⁶³. Într-adevăr, mulți pacienți pot prezenta astfel de simptome determinate în mare parte de disfuncția diastolică sau ischemia miocardică, în absența obstrucției tractului de golire VS (sau hipertrofiei severe). Alți pacienți (de exemplu aceia cu obstrucție a tractului de golire VS) sunt mai afectați de creșterea presiunii VS și a regurgitării mitrale concomitente decât de disfuncția diastolică, așa cum este demonstrat de beneficiul simptomatic spectaculos datorat intervențiilor terapeutice care reduc sau elimină gradientul din tractul de golire (cel mai frecvent miectomie sau ablație cu alcool)^{7,13-15, 49, 81, 83-88, 90-95, 102-106, 202}.

Durerile toracice în absența bolii coronariene aterosclerotice pot fi tipic anginoase sau atipice. De cele mai multe ori disconfortul toracic este datorat probabil unor crize de ischemie miocardică, obiectivate prin

necropsie^{51,159, 199, 203}, defecte de perfuzie miocardică reversibile sau nu, examen de rezonanță magnetică sugestiv pentru fibroză cicatricială¹²⁹, creșterea lactatului în cursul pasingului atrial și afectarea capacității vasodilatatoare coronariene^{190, 192, 193, 198, 201, 205}. Ischemia miocardică este probabil o consecință a anomaliilor de microcirculație, constând în arteriole intramurale cu pereți îngroșați (prin hipertrofie a mediei) și lumen îngustat¹⁹⁵⁻²⁰¹ și/sau o discordanță între masa crescută a VS și fluxul coronar. Deoarece angina pectorala tipică poate fi parte a complexului de simptome din CMH, boala coronariană aterosclerotică asociată (care poate complica evoluția clinică) este adesea neglijată la acești pacienți. De aceea coronarografia este indicată la pacienții cu CMH și angină persistentă, cu vârstă peste 40 de ani, care au factori de risc pentru boală coronariană aterosclerotică sau când boala coronariană aterosclerotică este suspectată, înainte de inițierea unui tratament invaziv pentru CMH, cum ar fi miectomia septală (sau ablația septală cu alcool).

Medicația betablocantă

Betablocanțele sunt agenți inotropi negativi care tradițional s-au administrat la pacienții cu CMH obstructivă sau neobstructivă, de obicei pe baza ameliorării subiective a pacientului și pe considerente "istorice" privind beneficiul^{11,14,168, 169, 172, 179}. Cu toate acestea, strategia terapeutică în ceea ce privește tratamentul betablocant în CMH este adesea dificil, având în vedere variabilitatea de zi cu zi a intensității simptomelor. Exercițiile la bicicletă sau covor rulant – cu sau fără măsurarea consumului maxim de oxigen – s-au dovedit folositoare în alegerea pacienților care necesită terapie betablocantă sau în deciziile privind modificările dozelor de medicamente. Dozele de medicamente pot fi crescute în limita dozelor acceptate în cazul agravării bolii. Răspunsul pacienților la terapie este foarte variabil în ceea ce privește mărimea și durata beneficiului iar modul de selecție al terapiei nu a fost încă standardizat și este încă dependent, în parte, de experiența individuală a practicianului, investigatorului sau a centrului implicat.

Propranololul a fost primul betablocant folosit în tratamentul CMH iar preparatele cu acțiune îndelungată sau cu cardioselectivitate mai mare, cum sunt atenololul, metoprololul sau nadololul au fost folosiți mai recent. Există numeroase date privind ameliorarea simptomelor și creșterea capacității de efort la doze variind până la 480 mg/zi de propranolol (2 mg/kg la copii) atât la pacienții cu obstrucție a tractului de golire cât și la cei fără. Deși unii investigatori au administrat doze mari de propranolol (până la 1g/zi), afirmând beneficii simptomatice și creșterea supraviețuirii fără efecte secundare majore¹⁷², această administrare nu este acceptată pe deplin. Dar, chiar și dozele moderate de betablocant pot afecta creșterea copiilor sau pot scădea performanțele lor intelectuale, pot produce depresie la copii sau adolescenți, acești pacienți necesitând monitorizare atentă.

Experiențe îndelungate sugerează că dozele standard ale acestor medicamente pot ameliora simptomele

și limita obstrucția latentă care poate fi provocată de efortul fizic, când tonusul simpatic este crescut și când apar simptomele de insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, există puține dovezi care să susțină că betablocantele reduc (consistent) obstrucția tractului de golire în condiții de repaus. Ca atare, betablocantele reprezintă o strategie terapeutică preferată la pacienții simptomatici cu gradient în tractul de golire VS prezent numai la efort.

Efectele benefice ale betablocantelor asupra simptomelor; dispneea de efort și intoleranța la efort, par să fie atribuite în mare parte scăderii frecvenței cardiace cu creșterea consecutivă a diastolei, a relaxării și a creșterii pasive a umplerii ventriculare. Acești agenți reduc contractilitatea VS și cererea de oxigen și posibil reduc ischemia miocardică microvasculară. Efectele secundare potențiale includ astenia, impotența, tulburări ale somnului, incompetența cronotropă.

Verapamilul

În 1979, antagonistul de calciu verapamil, a fost introdus ca un alt agent inotrop negativ în tratamentul CMH și a fost larg folosit, empiric, atât în formele obstructive cât și în cele neobstructive, cu beneficiu în cazul multor pacienți, inclusiv a celor cu componentă anginoasă.^{176, 205, 206} Verapamilul în doze de până la 480 mg/zi (de obicei preparate retard) a avut efecte favorabile asupra simptomelor, probabil prin îmbunătățirea relaxării și umplerii ventriculare precum și prin scăderea ischemiei miocardice și scăderea contractilității VS.^{181, 182, 206} Cu toate acestea, în afară de efectele secundare ușoare cum ar fi constipația sau alopecia, verapamilul poate determina ocazional consecințe clinice adverse, fiind incriminate în decesul câtorva pacienți cu simptome severe (ortopnee sau dispnee paroxistică nocturnă) și presiuni capilare pulmonare foarte ridicate în combinație cu obstrucție subvalvulară.¹⁴ Efectele hemodinamice adverse ale verapamilului sunt probabil mai degrabă rezultatul proprietăților lui vasodilatatoare decât al efectului inotrop negativ, determinând creșterea obstrucției tractului de golire, edem pulmonar și șoc cardiogen. Datorită acestor temeri, verapamilul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu obstrucție în repaus și simptome severe. Unii investigatori descurajează utilizarea blocaților de calciu în managementul CMH și recomandă folosirea disopiramidei (adesea împreună cu un betablocant) pentru astfel de pacienți cu simptome severe^{14,173}. Verapamilul nu este indicat la copii din cauza riscului de moarte subită care a fost raportat în cazul administrării intravenoase. Dozele de verapamil oral nu au fost stabilite pentru copii și preadolescenți.

Majoritatea clinicienilor recomandă folosirea betablocantelor în locul verapamilului în tratamentul inițial al dispneei de efort, deși nu pare să fie de mare importanță ce medicament este administrat primul. Este comun în practică administrarea verapamilului la pacienții care nu au un beneficiu după administrarea de betablocant sau au istoric astmatic. Ameliorarea produsă de verapamil poate fi datorată acțiunilor primare ale medicamentului și în

unele cazuri atribuite parțial opririi betablocantului și abolirii unor efecte secundare ale acestuia. În prezent, nu există dovezi că terapia combinată, betablocant și verapamil, este mai avantajoasă decât folosirea în monoterapie a fiecăruia dintre cele două medicamente.

Disopiramida

Disopiramida, agent inotrop negativ și antiaritmie de clasă I A, a fost introdus în tratamentul CMH obstructivă în 1982. S-au raportat efecte benefice asupra simptomatologiei sub tratament cu disopiramidă (doze între 300 și 600 mg/zi cu răspuns dependent de doză) la un număr de pacienți severi cu obstrucție în repaus, prin scăderea SAM, a obstrucției tractului de ejecție și a volumului regurgitant mitral.^{168, 171, 173, 174, 177} Efectele secundare anticolinergice cum ar fi uscăciunea gurii și a ochilor, constipație, indigestie și micțiuni dificile pot fi reduse prin folosirea preparatelor retard în cazul cărora efectele cardioactive sunt mult mai susținute. Deoarece disopiramida poate determina accelerarea conducerii nodului atrioventricular și astfel creșterea frecvenței ventriculare în cazul fibrilației atriale, este indicată administrarea de betablocant în doze mici pentru a obține frecvențe cardiace normale în repaus.

Există puține dovezi că efectul proaritmie al disopiramidei intervine la pacienții cu CMH. Cu toate acestea, problema rămâne în discuție într-o boală ce asociază substrat aritmogen; prelungirea intervalului QT trebuie monitorizată pe durata administrării medicamentului.

Mai mult, administrarea de disopiramida poate avea efecte negative la pacienții cu CMH neobstructive prin scăderea debitului cardiac, fapt ce i-a determinat pe cei mai mulți investigatori să limiteze folosirea acestora la pacienții cu obstrucție a tractului de golire VS care nu au răspuns la administrarea de betablocant sau verapamil.

În prezent, informațiile privind medicamentele de tipul antagoniștilor de calciu (cum este diltiazemul) sau sotalolului sunt insuficiente pentru a recomanda folosirea acestora în CMH. Diureticele pot fi adăugate medicației cardioactive cu prudență – preferabil în absența obstrucției marcate a tractului de golire. Deoarece mulți pacienți au disfuncție diastolică și necesită presiuni de umplere relativ crescute, diureticul trebuie administrat cu prudență. Nifedipina, din cauza efectului ei vasodilatator potent, poate avea efect negativ, în special la pacienții cu obstacol subvalvular; terapia combinată cu disopiramidă și amiodaronă (sau disopiramidă și sotalol) sau chinidină și verapamil (sau chinidină și procainamidă), trebuie evitată din cauza efectelor proaritmice; de asemenea, administrarea de NGL, IEC sau digitală este în general contraindicată sau evitată în prezența obstrucției provocate sau de repaus. Pacienții cu insuficiență cardiacă severă refractară la alte medicamente, necesită prudență la administrarea amiodaronei în doze crescute (mai mari sau egale cu 400 mg pe zi). La pacienții cu disfuncție erectilă, inhibitorii de fosfodiesterază trebuie utilizați cu precauție

pentru că reducerea postsarcinii poate avea efecte negative la pacienții cu obstrucție de repaus sau provocabilă.

Tratamentul în stadiile terminale

Un subgrup mic dar important dintre pacienții cu CMH nonobstructivă dezvoltă disfuncție sistolică ventriculară și insuficiență cardiacă severă asociată de obicei cu remodelarea VS, exprimată prin scăderea grosimii pereților și dilatarea cavității. Această evoluție particulară a CMH se întâlnește la doar 5% dintre pacienți și este etichetată ca faza "finală", "depășită" sau "dilatativă".^{7,37,160} Strategiile terapeutice medicale la acești pacienți cu disfuncție sistolică diferă substanțial de cele folosite la pacienții cu CMH cu HVS tipică, cu cavități nedilate și funcție sistolică păstrată. (de exemplu implică trecerea la agenți care reduc postsarcina cum sunt IEC sau blocanții receptorilor Ag 2 sau diuretice, digitală, betablocante sau spironolactonă) (Fig. 1). Nu există nici o dovadă că betablocantele previn sau oferă un beneficiu pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă și disfuncție sistolică în stadiile finale (în contrast cu experiența cu betablocante în CMD și boala cardiacă ischemică). În fine, pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiul final pot deveni candidați pentru transplant cardiac și aceștia reprezintă principalul subgrup, în cadrul pacienților cu CMH, la care această opțiune terapeutică este luată în considerare.²⁰⁷ (Fig. 1).

Pacienții asimptomatici

Date provenind din cohorte neselectate și studii genotipice familiale sugerează că majoritatea pacienților cu CMH, incluzându-i aici pe mulți care nu știu de boală, nu au simptome sau au simptome ușoare.^{5,7,17-19,30,50,55,59,64,65,164} În timp ce majoritatea pacienților asimptomatici nu necesită tratament, unii reprezintă dileme terapeutice din cauza vârstei tinere și preocupării pentru terapia profilactică a moartii subite cardiovasculare sau progresia bolii.^{21,27,127,208,209}

Terapia medicamentoasă profilactică la pacienții asimptomatici (sau ușor simptomatici) pentru prevenția sau amânarea apariției simptomelor și îmbunătățirea prognosticului a reprezentat un subiect de dezbatere pentru mulți ani, dar încă rămâne în stadiu empiric, fără a avea date de control care să-i contrazică sau să-i susțină eficiența.¹¹ Această problemă a rămas nerezolvată din cauza numărului mic de pacienți disponibili pentru studiu, precum și rarității cu care end-point-urile adverse apar prematur în această boală. Mai mult, se consideră în prezent că o proporție importantă de pacienți cu CMH ajung la o speranță de viață normală.^{30,32,34,55} În general, terapia care vizează să întârzie sau să prevină progresia bolii și apariția simptomelor de insuficiență cardiacă are ca obiectiv principal diminuarea gradului de obstrucție în tractul de golire VS și controlul sau conversia fibrilației atriale prin strategii intervenționale sau farmacologice. Într-adevăr, terapia de control a progresiei bolii este destinată acum pacienților cu risc înalt de moarte subită cardiacă (după cum se va discuta la capitolul de moarte

subită și stratificarea riscului). Rămâne în discuție eficacitatea terapiei profilactice empirice cu betablocante, verapamil sau disopiramidă pentru întârzierea apariției simptomelor și îmbunătățirea prognosticului și evoluției clinice la pacienții tineri asimptomatici cu obstrucție marcată în tractul de golire VS (în jur de 75 - 100 mm Hg sau mai mult).

Profilaxia endocarditei infecțioase

În CMH există un risc mic de endocardită bacteriană care pare să fie limitat la categoria de pacienți cu obstrucție în tractul de golire VS în repaus sau cu alterări structurale intrinseci ale valvei mitrale.²¹⁰ Localizarea vegetațiilor valvulare este de obicei la nivelul valvei mitrale anterioare îngroșate, deși au fost raportate cazuri cu leziuni în tractul de golire VS, la locul de contact între valva mitrală și sept, sau pe valva aortică.^{210, 211} Prin urmare recomandările AHA²¹² trebuie aplicate pacienților cu dovada existenței obstrucției în tractul de golire în repaus sau la efort, în cazul efectuării unor proceduri chirurgicale sau stomatologice cu risc de bacteriemie.

Sarcina

Nu există nici o dovadă că pacientele cu CMH au în general un risc crescut în timpul sarcinii sau nașterii. Mortalitatea maternă absolută este foarte scăzută (deși posibil mai mare la pacientele cu CMH decât în populația generală). Acest lucru pare să fie valabil în principal pentru femeile cu profil clinic cu risc înalt.²¹³ Aceste paciente necesită îngrijiri obstetricale profilactice înalt specializate în timpul sarcinii. Pe de altă parte, majoritatea gravidelor cu CMH nu necesită operație cezariană, putând naște pe cale vaginală.

Opțiuni terapeutice la pacienții refractari la tratament

La unii pacienți, terapia medicamentoasă la un moment dat se dovedește a fi inefficientă în controlul simptomatologiei cu alterarea gravă a calității vieții. În acest moment al evoluției clinice, după administrarea terapiei maxime, strategiile terapeutice ulterioare sunt dictate în mare parte de existența obstrucției tractului de golire VS (Fig. 1).

Tratamentul chirurgical. Un subgrup mic dar important de pacienți, aproximativ 5% din totalitatea pacienților cu CMH în centre cu adresabilitate scăzută, (dar de până la 30% în centre terțiare) sunt priviți ca și candidați pentru intervenție chirurgicală. Acești pacienți prezintă în particular gradient mare în tractul de golire (gradient maxim instantaneu mai mare sau egal cu 50 mmHg), măsurat în Doppler continuu fie în condiții de repaus/bazale sau/și de provocare utilizând preferabil efortul fiziologic. Mai mult, acești pacienți prezintă simptome severe, de obicei dispnee de efort și dureri toracice care la adult sunt încadrate în clasele funcționale NYHA III sau IV, refractare la terapia medicamentoasă maximală.^{7,8,11,14,41,90,92,102,103} În ultimii 40 de ani, pe baza

experienței acumulate în numeroase centre din întreaga lume, miectomia septală ventriculară (cunoscută ca operația Morrow)⁸ s-a dovedit a produce ameliorarea obstrucției tractului de golire și a devenit opțiunea standard și standardul de aur pentru pacienții adulți sau copiii cu CMH obstructivă și simptomatologie severă refractară la tratament medicamentos.^{7,11,14,15,41,70,78,81,84,85,90,95,102-106,214} Miectomia trebuie efectuată în centre cu experiență în acest domeniu.

Miectomia este efectuată prin intermediul unei aortotomii și implică rezecția unei cantități relativ mici și bine definite de mușchi de la nivelul septului proximal (în jur de 5 până la 10 g), extinzându-se de la vecinătatea bazei valvei aortice până dincolo de marginea distală a valvei mitrale (aproximativ 3 - 4 cm), astfel lărgind tractul de golire al VS²¹⁵ și, ca o consecință, la marea majoritate a pacienților, eliminând orice impediment în golirea VS și SAM, normalizând presiunea sistolică a VS, înlăturând regurgitarea mitrală și, în final, reducând presiunea telediastolică în VS. O astfel de ameliorare bruscă obținută prin intervenția chirurgicală (în contrast cu cea lentă obținută prin ablație septală cu alcool) este avantajoasă la pacienții cu limitare funcțională severă.

Unii chirurghi au utilizat un tip de miectomie mai extensivă pentru CMH obstructivă, cu rezecție septală lărgită și extinsă mult mai distal decât în cazul procedurii Morrow clasice (ex. 7 - 8 cm de la valva aortica până sub nivelul mușchilor papilari).^{70,91} Mai mult, mușchiul papilar anteroseptal poate fi separat de peretele lateral liber al VS pentru a crește mobilitatea mușchiului papilar și a reduce tracțiunea anterioară a aparatului mitral.⁹¹ Alternativ, înlocuirea valvei mitrale sau valvuloplastia s-au efectuat la pacienți selectați la care s-a considerat că regurgitarea mitrală severă se datora anomaliilor intrinseci ale aparatului valvular (cum ar fi valva mitrală mixomatoasă).¹²⁴

Anterior, unii chirurghi au considerat avantajos ca la unii dintre pacienții selectați să se facă înlocuire valvulară^{216,217} în condițiile în care septul bazal anterior în zona de rezecție este relativ subțire (ex. mai puțin de 18 mm) iar rezecția musculară a fost considerată ca având un risc inacceptabil de perforație septală sau răspuns hemodinamic inadecvat.⁹³ În prezent, centrele cu experiență în miectomie nu încurajează înlocuirea valvei mitrale (în absența bolilor valvulare intrinseci), chiar în prezența unui sept interventricular relativ subțire; metoda preferată este cea de reducere atentă a grosimii septale chirurgical.

Valvuloplastia mitrală (plicaturarea) în asociere cu miectomia a fost indicată la unii pacienți cu valve mitrale elongate și deformate în mod particular.⁸⁴ Obstrucția musculară medioventriculară cauzată de anomalii ale mușchilor papilari necesită miectomie extinsă distal⁹¹ sau alternativ înlocuire valvulară mitrală.¹¹⁵ Ocazional, unii pacienți, în special copii, pot avea obstrucție în tractul de eiecție al VD cauzată de hipertrofia excesivă a trabeculelor sau cristei supraventriculare²¹⁸; gradientul poate fi îndepărtat prin rezecția cu sau fără plastie a miocardului din tractul de eiecție VD.

Studii care au inclus peste 2.000 de pacienți din centrele nord americane și europene arată rezultate foarte bune la pacienții la care s-a practicat miectomie ventriculară. Miectomia izolată (fără alte proceduri asociate cum ar fi înlocuirea valvulară sau by-pass-ul aortocoronarian) se practică în prezent cu mortalitate scăzută (1% până la 3%, și chiar mai puțin în studii publicate recent)^{7,11,15,81,92-95,101-107} la pacienții de toate vârstele, inclusiv la copii în centrele cu experiență în acest domeniu. Riscul chirurgical poate fi mai mare la pacienții cu vârste foarte avansate (în particular la cei cu hipertensiune pulmonară cu simptome invalidante), pacienți cu miectomii în antecedente sau la cei la care se efectuează proceduri chirurgicale cardiace adiționale. Complicațiile, cum sunt blocul AV complet (necesitând cardiostimulare permanentă) și perforația iatrogenă a septului interventricular sunt în prezent rare (sub 1% - 2%), în timp ce blocul de ramură stângă complet sau incomplet este o consecință inevitabilă a rezecției septale și nu se asociază cu sechele.^{15,81,85,90,93,102,106} Ecocardiografia intraoperatorie (transesofagiană sau cu transductorul aplicat direct pe suprafața ventriculului drept) se efectuează de rutină în centrele în care se operează CMH și este utilă în aprecierea localizării și extinderii miectomiei, caracteristicilor structurale ale valvei mitrale, efectului rezecției musculare asupra SAM și a regurgitării mitrale.^{93,123,219}

Miectomia septală este asociată cu îmbunătățirea de lungă durată a simptomatologiei și a capacității de efort (ex. scăderea clasei NYHA cu una sau mai mult, creșterea consumului de oxigen la efort) și descreșterea frecvenței sincopelor la 5 sau mai mulți ani de la intervenția chirurgicală.^{7,11,13-15,81,90-95,102-106,220}

Beneficiile simptomatice consecutive miectomiei par a fi în mare parte datorate înlăturării sau diminuării gradientului din tractul de eiecție și a regurgitării mitrale în condiții bazale și revenirii la normal a funcției sistolice VS și a presiunilor telediastolice (la mai mult de 90% dintre pacienți), care de asemenea poate influența favorabil umplerea diastolică a VS și ischemia miocardică.²⁰⁴ Deoarece miectomia poate determina scăderea dimensiunilor AS²²¹ probabilitatea de apariție a fibrilației atriale postoperator este scăzută (restabilirea ritmului sinusal se face mai ușor), în special la pacienții sub 45 de ani.

Pacienții selectați, la care simptomele severe refractare la tratament sunt indiscutabil legate de gradientul foarte crescut din tractul de eiecție VS accentuat de efort (în repaus obstrucția fiind absentă sau ușoară) beneficiază de asemenea de miectomie. Reapariția SAM și a gradientului în tractul de eiecție este foarte rară în condițiile unei miectomii efectuate corect, atât la adulți cât și la copii, și necesitatea reintervenției pentru reducerea gradientului din tractul de eiecție este rară în centrele cu experiență în miectomia septală.^{15,81,95,103,105}

Prin convenție, intervenția chirurgicală nu a fost recomandată sau efectuată la pacienții cu CMH obstructivă asimptomatică sau ușor simptomatică pentru următoarele considerente: 1) efectul operației chirurgicale per se asupra

longevității este neclar, deși câteva studii au raportat îmbunătățirea supraviețuirii la distanță după miectomie, comparată cu evoluția clinică a pacienților cu simptome severe tratați medicamentos; 2) mortalitatea perioperatorie este astăzi foarte scăzută, dar în cazul anumitor pacienții riscul chirurgical îl depășește pe cel al bolii de bază; 3) obstrucția tractului de eiecție VS este adesea compatibilă cu o longevitate normală; 4) există foarte puține dovezi în ceea ce privește faptul că eliberarea tractului de eiecție îndepărtează riscul de progresie spre faza terminală care este o consecință independentă a bolii.

Deși dovezile definitive lipsesc, există unele studii nerandomizate care sugerează că eliberarea tractului de eiecție al VS la pacienții cu obstrucție severă simptomatică poate reduce mortalitatea la distanță și posibil moartea subită cardiovasculară.^{10,95,105} Trebuie subliniat faptul că intervenția chirurgicală nu este privită ca și curativă, dar este folosită pentru a obține o îmbunătățire a calității vieții și a capacității funcționale de efort. O excepție posibilă de la această tendință o pot reprezenta pacienții tineri asimptomatici sau ușor simptomatici cu obstrucție marcată a tractului de eiecție (ex 75 - 100 mm Hg sau mai mult în repaus). Datele sunt sărace în ceea ce privește acest subset de pacienți, dar se poate lua în considerare intervenția chirurgicală pentru pacienții tineri, chiar dacă nu sunt sever simptomatici, în prezența obstrucției marcate a tractului de eiecție VS.

Metode alternative de ameliorare a simptomatologiei și a obstrucției tractului de eiecție

Miectomia septală ventriculară este în general rezervată centrelor mari cu experiență mare în acest domeniu. Cu toate acestea, unii pacienți nu au acces la astfel de centre specializate din cauza factorilor geografici sau nu sunt candidați la astfel de intervenții din cauza condițiilor particulare medicale - în special vârstă înaintată, intervenții chirurgicale cardiace în antecedente, insuficientă motivație personală. Două tehnici pot fi considerate ca potențial alternative chirurgiei pentru pacienții selectați, care îndeplinesc aceleași criterii clinice ca și cei cărora li se recomandă intervenția chirurgicală.

Pacingul bicameral

Mai mulți cercetători au investigat efectele pacingului bicameral la pacienții cu obstrucție severă a tractului de eiecție și simptome refractare la tratament în studii necontrolate observaționale.^{80,100,222} Datele obținute în aceste studii s-au bazat pe percepția subiectivă a severității simptomelor apreciată de către pacienți pe o perioadă scurtă de timp. Aceștia au observat că pacingul bicameral s-a asociat cu descreșterea substanțială a gradientului din tractul de golire precum și cu ameliorarea simptomelor la majoritatea pacienților. Aceste observații au condus la concluzia că o reducere a gradientului din tractul de golire VS prin pacing s-a asociat cu ameliorarea simptomelor. Cu toate acestea, studii efectuate de

laboratoarele de cateterism au arătat că o scădere a gradientului din tractul de eiecție produs de pacingul secvențial temporar AV se poate asocia cu efecte negative asupra umplerii ventriculare și a debitului cardiac.^{97,223}

Astfel, pacingul bicameral la pacienții cu CMH a fost subiect discutat în trei studii cross-over, randomizate (două dintre ele dublu orb) în care pacienții au primit 2-3 luni de pacing fiecare și de asemenea pentru control, pacing în mod AAI (fără pacing), prin activarea și deactivarea corespunzătoare a pacemaker-ului.^{43,47,98,99} Două studii randomizate, cross-over, dublu-orb (unul multicentric și unul de la clinica Mayo) au raportat că efectele pacingului la pacienții cu CMH este mai puțin favorabil decât datele observaționale sugerate.^{43,98} De exemplu, media de scădere a gradientului din tractul de golire la pacienții cu pacing, care statistic se considera semnificativă, a fost mai modestă (în jur de 25% până la 40%) decât în studiile necontrolate și a variat substanțial interindividual. Într-un singur studiu, gradientul subaortic mediu, chiar și după nouă luni de pacing a rămas în parametri preoperativi (ex. media de 48 mmHg).

În aceste studii controlate, aprecierea subiectivă a ameliorării simptomatologiei prin scorul calității vieții a fost raportată cu frecvență egală de către pacienți atât după perioada de pacing cât și după aceeași perioadă de timp fără pacing (AAI-backup).^{43,98} Măsurarea obiectivă a capacității de efort (ex., exercițiul la covor și consumul maxim de oxigen) nu au diferit semnificativ cu sau fără pacing. Aceste observații au demonstrat că beneficiul simptomatic raportat în timpul pacingului apare fără o dovadă obiectivă a creșterii capacității de efort și poate fi privită în parte ca și efect placebo.^{43,89,98} Mai mult, nu s-a găsit nici o corelație între reducerea gradientului la pacienții cu pacing de scurtă sau de lungă durată, ceea ce sugerează că răspunsul la pacingul pe termen scurt în laboratoarele de cateterism au valoare practică limitată în aprecierea eficacității pe termen lung.⁴³ Cu toate acestea, nereușita reducerii gradientului prin pacing temporar sugerează că pacingul permanent nu este indicat.

Făcând parte din designul său, trialul european multicentric, randomizat, încrucișat, dublu orb, pentru pacing în CMH, PIC (Pacingul în cardiomiopatii),^{47,48,89,107} a exclus de la pacingul cronic pacienții fără reducere semnificativă a gradientului în timpul pacingului temporar. Cu date similare altor două studii randomizate (dar și cu o proporție mare de pacienți care au ales să continue pacingul pe baza alegerii lor), investigatorii PIC au concluzionat că terapia prin pacing a fost o opțiune pentru pacienții cei mai sever simptomatici, cu CMH obstructivă refractară la tratamentul medicamentos. Cu toate acestea, luate la un loc, toate datele disponibile, nu susțin pacingul bicameral ca metodă primară de tratament pentru pacienții sever simptomatici cu CMH obstructivă. Într-un studiu nerandomizat care a comparat pacingul cu miectomia, prognosticul hemodinamic și simptomatic a fost superior în cazul chirurgiei.

Deși nu este tratamentul de primă intenție pentru această boală, există dovezi mutiple în sprijinul utilizării

pacinului bicameral la un subgrup de pacienți selectați, și care pot beneficia de scăderea gradientului, ameliorarea simptomatologiei și creșterea capacității de efort. De exemplu, poate exista beneficiu atât subiectiv cât și obiectiv în ceea ce privește simptomatologia prin pacing la unii pacienți vârstnici (peste 65 de ani),⁴³ pentru care alternativa chirurgicală nu este de dorit. Pe de altă parte există câteva date predictive ce pot indica pacienții care sunt potențiali beneficiari ai pacinului; de exemplu există

o relație scăzută între magnitudinea reducerii gradientului prin pacing cronic și beneficiul simptomatic obținut în final. Remodelarea VS indusă de pacing prin subțierea pereților a fost susținută într-un studiu necontrolat⁸⁰ dar nu a putut fi confirmată de date din studii randomizate.⁴³ Mai mult, nu există dovezi că pacinul reduce riscul de moarte subită în CMH^{43,80} alterează sau oprește progresia bolii sau conferă beneficii hemodinamice sau simptomatice favorabile la pacienții cu forme neobstructive ale bolii.²²⁴

Tabel 1. Comparație între miectomia septală și ablația percutană cu alcool*

Parametru	Miectomie	Ablație
Mortalitate operatorie	1 - 2%	1 - 2%
Reducerea gradientului (în repaus)	până la mai puțin de 10 mmHg	până la mai puțin de 25 mmHg
Simptome (subiectiv)	scăzută	scăzută
Simptome (obiectiv)	scăzută	scăzută
Eficiență în funcție de variabilitatea anatomiei septale	frecvență	neclară
Pacemaker (BAV grad înalt)	1%-2%	5-10%
Estimarea pacienților selectați	x	15-20 x
Riscul de moarte subită (termen lung)	foarte scăzută	neclară
Dispensarizare disponibilă	peste 40 de ani	aproximativ 6 ani
Leziuni intramiocardice	absentă	prezent

*datele reprezintă cele mai bune estimări, bazate pe asimilarea datelor publicate cu accent pe cele mai actuale experiențe clinice

Cu potențial avantajos, terapia prin pacing permite instituirea unui tratament medicamentos mai agresiv prin eliminarea temerii de bradicardie iatrogenă.⁸² Unii pacienți care au primit defibrilator implantabil (ICD) pentru profil cu risc înalt, la care există obstrucție în tractul de golire VS, pot beneficia de componenta de pacing bicameral a defibrilatorului prin reducerea gradientului din tractul de ejecție. Ghidurile 2002 ACC/AHA/NASPE au recomandat folosirea pacinului la pacienții cu CMH sever simptomatici și la cei refractari la tratament medicamentos și cu obstrucție a tractului de ejecție ca și clasă de indicație II b.²²⁵

În orice caz, ar trebui subliniat faptul că terapia prin pacing (care are ca obiectiv ameliorarea obstrucției și a simptomatologiei) este mult mai complexă în CMH față de alte boli cardiace; prin urmare, pentru rezultate optime procedurile trebuie efectuate în centre cu experiență îndelungată în terapia cu pacemakere și CMH. Pentru a produce și menține scăderea gradientului (și probabil a simptomatologiei) este necesar ca preexcitarea apexului VD și a septului distal să fie făcută în momentul capturii complete ventriculare atât în repaus cât și în timpul efortului, fără compromiterea umplerii ventriculare sau a debitului cardiac. Astfel, stabilirea intervalului optim atrioventricular pentru pacinul bicameral este un element crucial în managementul pacinului în CMH. S-a sugerat că programarea intervalului AV pentru a asigura captura ventriculară completă poate necesita reducerea intrinsecă a frecvenței nodului AV cu betablocant sau verapamil sau posibilă ablație a nodului AV în cazurile selectate (în aceste cazuri pacientul devenind dependent de pacemaker).

Nici o modalitate terapeutică pentru CMH (inclusiv chirurgia și ablația septală cu alcool) nu a fost testată atât de riguros prin studii randomizate pentru a i se dovedi eficacitatea. În prezent, nu există date în ceea ce privește rolul pacinului biventricular în CMH la pacienții cu boli cardiace severe.

Ablația septală percutană cu alcool

O altă opțiune pentru intervenția chirurgicală, mai recent dezvoltată, este tehnica de ablație septală cu alcool. (Tabel 1.)^{44-46,49,79,83,86-88,101,226-234} Descrisă prima dată în anul 1995, această metodă de tratament intervențional constă în introducerea de alcool absolut într-o septală perforantă din descendentă anterioară cu scopul de a produce un infarct miocardic la nivelul septului proximal. Ablația septală mimează miectomia prin reducerea grosimii bazale și a mobilității septului (producând hipokinezie sau akinezie septală), lărgind tractul de ejecție al VS și astfel micșorând SAM și regurgitarea mitrală.^{44,46,49,88,227}

Această tehnică utilizează metode convenționale și tehnologie în mod curent disponibile pentru boală coronariană aterosclerotică. După ce coronarografia standard este efectuată, un balon coronarian este plasat într-o arteră perforantă septală majoră proximală cu ajutorul unui cateter ghid coronarian flexibil. O sondă de stimulare temporară este poziționată în apexul ventriculului drept în eventualitatea producerii unui bloc AV de grad înalt. După ce balonul este umflat, este efectuată o injecție de substanță de contrast pentru a

verifica dacă balonul este localizat în poziția anatomică dorită și pentru a avea siguranța că nu se produce vreo scurgere a alcoolului în artera descendentă anterioară sau în sistemul venos coronarian.

Ghidarea prin ecocardiografia de contrast miocardic (cu injectarea de substanța de contrast eco sau radioopacă) este importantă în selectarea ramurii perforante septale corespunzătoare. Această tehnică este utilă pentru determinarea precisă a zonei din sept vizate pentru infarctizare și a situației în care perforanta septală selectată irigă și alte arii distale și indezirabile din miocardul ventricular stâng sau drept sau mușchii papilari.^{79,230} Unele grupuri preferă o tehnică ghidată presional-angiografic și fluoroscopic.^{226,227,233} Artera perforantă septală vizată și aria pentru infarctizare sunt identificate prin scăderea imediată a gradientului subaortic urmând ocluziei cu balonul și/sau injectării contrastului.

Cantitatea de etanol injectat este estimată prin vizualizarea angiografică a anatomiei septale și a efectului de spălare a contrastului (lent sau rapid).^{46,79,86,226,233} De obicei, aproximativ 1 până la 3 cc (în medie 1,5-2 cc) de alcool anhidru (de cel puțin 95% concentrație) este infuzată lent în artera perforantă septală și sept prin cateterul cu balon, inducând un infarct miocardic demonstrabil printr-o eliberare de 400 până la 2500 unități de creatin fosfokinază, echivalentă cu o zonă de necroză estimată a reprezenta între 3% și 10% din masa VS (20% din sept). Totuși, centrele care efectuează astăzi un număr mare de proceduri de ablație septală cu alcool folosesc cantități mai mici de etanol, ducând la eliberare mai mică de creatin fosfokinază și infarcte septale mai mici, reducând de asemenea incidența blocului cardiac complet.^{44,233}

Ablația septală cu alcool reușită poate atrage o reducere rapidă a gradientului subaortic de repaus evidentă în laboratorul de cateterism. Mai des, o scădere progresivă a gradientului survine după 6 până la 12 luni, de obicei atingând nivele de un ordin echivalent cu cele de la miectomie și rezultând din remodelarea septului fără afectarea semnificativă a ejeției globale a VS.^{46,49,229-234} Acest lucru a fost raportat pentru pacienții cu gradiente mari de repaus la pornire ca și pentru cei cu obstrucție la ejeție prezentă doar în condiții de provocare.²³⁴ Adesea un răspuns bifazic al gradientului este observat la ablația septală cu alcool în care un răspuns acut cu reducere marcată (probabil datorat siderării miocardului) este urmat de o creștere la aproximativ 50% din nivelul pre-procedural în ziua următoare, dar în câteva luni poate atinge nivele semnificativ reduse. Rezultatele miectomiei și ablației cu alcool comparate la două institute au arătat reduceri similare ale gradientului cu cele două tehnici.⁹⁶ O altă analiză comparativă de la un singur institut a arătat că atât chirurgia cât și ablația reduc substanțial gradientele de repaus și provocate, dar într-un grad semnificativ mai mare în cazul chirurgiei.¹⁰¹

Au fost raportate²³¹ un număr de alte efecte favorabile structurale și funcționale urmând ablației, reprezentând consecințele așteptate ale gradientului

subaortic redus, normalizării presiunilor VS și suprasarcinii sistolice reduse. Analize ecocardiografice în două grupuri de studiu au raportat asocierea ablației cu regresia întinsă a HVS dincolo de aria țintă pentru alcool,^{229,233} dar gradul în care remodelarea se produce în timp secundar acestei proceduri este impredictibil și nu în totalitate înțeles. De asemenea, există îngrijorarea că subțierea extensivă a peretelui ar putea conduce la susceptibilitate aritmogenică sau chiar la faza de "end-stage".

La o proporție importantă a pacienților cu ablație din mai multe centre s-a raportat îmbunătățirea subiectivă a simptomelor și a calității vieții în studii observaționale pe perioade de urmărire pe timp relativ scurt de 2 până la 5 ani. Ca și în cazul chirurgiei scăderea simptomelor asociată cu ablația este adesea dramatică.^{44,46,49,88,101,108,232,234} În plus, performanța la efort îmbunătățită a fost demonstrată în unele studii.^{46,96,101,232} Obiectiv în termenii de timp de efort total la covor și consum maxim de oxigen Totuși, ablația septală cu alcool trebuie încă să fie supusă cercetării amănunțite a studiilor randomizate sau controlate sau urmăririi pe termen lung. Un studiu recent a arătat că atât miectomia septală cât și ablația conduc la îmbunătățirea parametrilor la testarea de efort, dar chirurgia a fost superioară în această privință.²³²

Mortalitatea și morbiditatea asociate cu ablația cu alcool în centre cu experiența s-au demonstrat a fi relativ scăzute, deși sunt similare cu miectomia chirurgicală. Mortalitatea legată de procedură a fost raportată a fi între 1% și 4%, dar este probabil mai mică în cazurile mai recente. Comunicările implantării de stimulator permanent pentru inducerea blocului AV de grad înalt au variat de la 5% până la 30%,^{46,88,101,228} dar această complicație pare să scadă substanțial cu utilizarea de cantități mai mici de alcool. În contrast cu miectomia septală, care de obicei produce bloc de ramură stângă, ablația cu alcool duce de regulă la bloc de ramură dreaptă.^{45,46} Este de asemenea posibil să se producă disecție a arterei coronare, ca și extravazarea retrogradă a alcoolului, producând ocluzie sau întreruperea brutală a fluxului⁸⁷ și un infarct miocardic anteroseptal întins.

Selecția corespunzătoare a pacienților pentru ablație septală cu alcool rămâne o problemă crucială.²²⁸ Similar pacienților recomandați pentru miectomie septală,^{5,7,8,11,13,41} toți candidații pentru ablație septală cu alcool trebuie să aibă simptome de insuficiență cardiacă severă (clasa III sau IV NYHA) refractare la toate medicamentele utilizate în CMH și un gradient subaortic de 50 mm Hg sau mai mare măsurat prin ecocardiografie Doppler în condiții bazale și/sau cu manevre de provocare fiziologice în timpul efortului.²²⁸ La pacienții selectați pentru ablație septală cu alcool, trebuie dovedit faptul că gradientul subvalvular se datorează SAM și contactului proximal valvă mitrală-sept¹¹⁹ și nu există anomalii congenitale ale aparatului mitral cum ar fi inserția anormală a mușchiului papilar la nivelul valvei mitrale, care produce obstrucție musculară distală în regiunea medioventriculară.^{91,115}

Cu toate acestea, numărul ablațiilor cu alcool efectuate în întreaga lume se apropie în prezent de cifra estimată de 3000 într-o perioadă de doar aproximativ 6 ani, depășind numărul miectomiilor chirurgicale efectuate în cei 40 de ani de când această operație a fost introdusă în practică.²²⁸ În unele cazuri, frecvența cu care chirurgia de miectomie era efectuată pentru CMH obstructivă a fost acum redusă cu mai mult de 90%^{103,228} datorita entuziasmului recent pentru ablație.

Disproporția în frecvența cu care ablația septală cu alcool este efectuată comparativ cu miectomia (ablațiile sunt estimate a fi de cel puțin 15-20 de ori mai frecvente decât chirurgia în prezent) a adus în discuție posibilitatea că în cazul pacienților propuși pentru ablație există o scădere nejustificată a nivelului-prag pentru simptom și gradient în selecția pacienților, cu efectuarea acestei proceduri la pacienți aflați în clasa funcțională II NYHA, mai tineri, mai puțin simptomatici și cu obstrucție mai mică în tractul de ejecție VS.²²⁸ Acest fapt a apărut în parte datorită ușurării relative cu care ablația poate fi executată (comparativ cu chirurgia), cu disconfort semnificativ mai mic în timpul unei spitalizări postintervenționale și o perioadă de recuperare mult mai scurtă în absența unei sternotomii. Totuși, acest lucru nu justifică criteriile mai puțin stricte pentru ablația septală cu alcool.

Un alt factor care a afectat selecția pacienților pentru ablația septală cu alcool este practica determinării eligibilității bazată doar pe baza evaluării unui gradient subaortic provocat prin intervenții non-fiziologice precum perfuzia cu dobutamină (mai degrabă decât efortul, de exemplu).^{88,230} Dobutamina este un drog inotrop pozitiv și catecolamin-inductibil care este un stimulent puternic al apariției gradientului subaortic pe cord normal sau în boli cardiace altele decât CMH^{130,131,235} cu semnificație fiziologică și clinică discutabilă,²³⁵ iar ocazional conduce la reacții adverse la pacienții cu obstrucție; dependența de dobutamină în inducerea gradientilor poate expune unii pacienți la ablație septală în absența unui obstacol real la ejecția VS. Prin urmare, dobutamina în general nu este recomandată în scopul provocării gradientului subaortic la pacienții cu CMH severă simptomatici la care se discută posibilitatea efectuării unei intervenții majore.

O problemă importantă ridicată cu privire la ablația septală cu alcool este riscul potențial pe termen lung pentru evenimente cardiace aritmice (inclusiv MSC), direct atribuibile procedurii. Spre deosebire de miectomie, ablația septală cu alcool creează în mod potențial un substrat aritmogenic permanent, sub forma unei cicatrice septale intramiocardice vindecate care ar putea crește riscul de aritmii prin reintrare, potențial letale.²²⁶ Acest lucru este deosebit de relevant, pentru că mulți pacienți cu CMH posedă deja un substrat electrofiziologic instabil ca parte a bolii lor de bază.^{2,208,236,237} Totuși, întrucât mulți pacienți cu CMH sunt la risc crescut de MSC pe perioade deosebit de lungi de timp (cea mai mare parte din timpul vieții lor)sunt necesare perioade lungi de timp (probabil decade) pentru a determina probabilitatea ca riscul de evenimente legate de aritmii și MSC să fie crescut ca o

consecința a cicatricii intramiocardice vindecate produse de ablația septală cu alcool. Desigur, acest fapt este deosebit de relevant pentru pacienții tineri la care chiar și o creștere anuală modestă a riscului de MSC ar avea probabilitatea de scurtare considerabilă a vieții.

Studiile efectuate pe grupuri mici de pacienți, care au raportat lipsa inducerii de tahiaritmii ventriculare prin reintrare pe termen scurt post ablație septală⁴⁶ nu par suficiente în acest moment pentru a exclude posibilitatea apariției tahiaritmiilor ventriculare și morții subite cardiace pe termen lung.^{26,208}

Prin urmare, în prezent, impactul ablației septale asupra incidenței morții subite este necunoscut. Până în momentul în care se vor strânge mai multe informații privitoare la evoluția naturală a pacienților la care se practică ablație septală și va exista un grad mai mic de incertitudine privind consecințele cicatricii intramiocardice, se recomandă selecția atentă și cu prudență a pacienților (în general păstrând această opțiune terapeutică pentru vârstnici), în special când se poate efectua miectomie septală. Ablația septală nu pare a fi o opțiune terapeutică potrivită pentru copii, această procedură nefiind recomandată la această vârstă.

Din cauza heterogenității morfologice, nu toți pacienții cu CMH și obstrucție sunt candidați ideali pentru ablația septală. Această procedură terapeutică depinde mult de distribuția anatomică și mărimea arterelor perforante septale. Prin urmare, tehnica ablației percutane nu se poate modifica în funcție de variabilitatea mare a distribuției și mărimii acestor artere în relație directă cu distribuția hipertrofiei septale sau în funcție de complexitatea morfologiei tractului de golire VS, cum ar fi valvele mitrale mult elongate și anomaliile mușchilor papilari. Abordul chirurgical direct oferă posibilitatea unei mai mari flexibilități în procedura de reducere a obstrucției și permite de asemenea tratamentul chirurgical al afecțiunilor cardiace asociate cum ar fi modificările primare ale valvei mitrale (ex.: prolapsul valvei mitrale, stenoza aortică)¹²⁴, leziunilor coronariene aterosclerotice sau punților miocardice segmentare de la nivelul arterei descendente anterioare,²³⁸ precum și anomaliilor valvei și aparatului subvalvular mitral. De asemenea, îndepărtarea obstrucției este imediată după tratamentul chirurgical (de cele mai multe ori este întârziată post ablație septală percutană), fapt care poate fi crucial în special pentru unii pacienți cu simptome severe de insuficiență cardiacă.

Curba de învățare pentru ablația septală percutană este abruptă (cauza fiind în mare parte numărul relativ mic de pacienți eligibili), în special în ceea ce privește alegerea ramurii septale perforatoare optime; prin urmare ablația nu trebuie privită ca fiind o tehnică de rutină care să poată fi realizată de orice cardiolog intervenționist. Este recomandat ca ablația septală (ca și miectomia) să fie efectuate în centre cu o experiență mare în domeniul cardiomiopatiei hipertrofice și al procedurii ca atare, pentru a asigura o selecție adecvată a pacienților, cea mai mică rată posibilă a mortalității și morbidității și cea mai mare probabilitate de obținere a unui beneficiu real.

Deși ablația septală reprezintă o alternativă terapeutică pentru pacienții cu CMH și o alternativă la tratamentul chirurgical, această strategie terapeutică nu este considerată încă standard sau prima opțiune de tratament a tuturor pacienților cu simptome severe

refractare la tratament medical maximal cu obstrucție marcată a tractului de golire VS (Tabel 1). Miectomia septală rămâne standardul de aur pentru acești pacienți.^{7,11,14,41,232}

Tabel 2 Factori de risc pentru moartea subită în CMH*

Majore	Posibile la anumiți pacienți
Oprire cardiacă (fibrilație ventriculară)	Fibrilație atrială
Tahicardie ventriculară spontană susținută	Ischemie miocardică
Istoric familial de moarte subită cardiacă	Obstrucție a tractului de golire
Sincopă de cauză neprecizată	Mutații cu risc înalt
Grosime pereți VS mai mare de 30 mm	Efort fizic intens (competițional)
Răspuns inadecvat al TA la efort	
TV nesusținută (Holter)	

Simboluri:

Abreviații: VS = ventricul stâng, TV = tahicardie ventriculară

*vezi textul pentru detalii.

Moartea subită cardiacă

Stratificarea riscului

Încă de la descrierea modernă a CMH de către Teare în 1958,¹² moartea subită (fără insuficiență cardiacă severă asociată) a fost recunoscută ca o complicație adesea neprevăzută, modul cel mai frecvent de deces prematur în cadrul acestei boli. Moartea subită cardiacă poate să apară ca manifestare inițială a bolii, cel mai frecvent la pacienți tineri asimptomatici sau ușor simptomatici.^{7,10,21,29,42,56,208,209,237,248} Pacienții cu risc înalt reprezintă doar o minoritate din totalul pacienților cu CMH^{5,7,11,21,22,27,249} și de-a lungul timpului izolarea unui subgrup mic, dar important, de pacienți cu risc înalt a reprezentat un obiectiv major al investigațiilor. Deoarece moartea subită cardiacă poate fi manifestarea de debut în CMH,^{23,25,27,239} de cele mai multe ori ea survine fără semne sau simptome premonitorii, în primele ore ale dimineții.²⁴ Deși moartea subită cardiacă este cel mai frecvent întâlnită la adolescenți și adulți tineri cu vârste sub 30-35 de ani, acest risc este prezent și la pacienții de vârstă medie și mai mare;²⁶ motivul apariției morții subite cardiace la pacienții tineri cu CMH este încă necunoscut. Prin urmare, atingerea unei anumite vârste nu conferă prin ea însăși protecție față de moartea subită în CMH. Moartea subită cardiacă apare cel mai frecvent în timpul unui efort ușor sau în repaus (posibil în somn) dar nu de puține ori este determinată de efortul fizic susținut.^{23,25} CMH este cea mai comună cauză a morții subite cardiace la tineri, inclusiv la sportivii de performanță (cel mai frecvent în basket și fotbal).²⁵

Datele disponibile până în prezent (în mare parte provenite din înregistrări ale evenimentelor aritmice care au declanșat intervenția defibrilatorului implantabil) sugerează că tahiaritmiile ventriculare complexe cauzate de o instabilitate electrică miocardică reprezintă mecanismul cel mai frecvent al producerii morții subite la

pacienții cu CMH.^{2,208,209,236,237} Aritmiile ventriculare sunt o trăsătură clinică importantă la adulții cu CMH. La înregistrările Holter ECG pe 24 de ore, efectuate de rutină, 90% dintre aceștia demonstrează existență aritmiilor ventriculare care sunt de cele mai multe ori complexe și recvente, incluzând extrasistole ventriculare (peste 200 în 24 de ore la 20% din pacienți), cuplete (la mai mult de 40% din pacienți) sau episoade de tahicardie ventriculară nesusținută (la 20-30% dintre pacienți).²⁵⁰ La unii pacienți este posibil ca tahiaritmiile ventriculare să fie declanșate de tahiaritmii supraventriculare sau să apară bradiaritmii care necesită cardiostimulare.

S-a sugerat faptul că tahiaritmiile amenințătoare de viață pot fi provocate în CMH de numeroși factori fie secundari factorilor de mediu (ex. efortul fizic intens)^{23,25} sau, aparținând bolii de bază. Aceștia din urmă pot fi implicați într-un cerc vicios care cuprinde ischemia miocardică^{190,192-198,238,251} și disfuncția diastolică (sau sistolică),^{37,181,188} determinat posibil de obstrucția subvalvulară,^{13,127} hipotensiunea arterială,^{29,252,253} sau tahiaritmii supraventriculare^{163,244,254} care conduc la scăderea volumului bătaie și a perfuziei coronariene.

Deși datele referitoare la stratificarea riscului de moarte subită cardiacă disponibile până în prezent sunt numeroase și au fost analizate îndeaproape, este important de subliniat faptul că o identificare precisă a tuturor pacienților cu risc înalt pe baza datelor clinice nu este încă complet soluționată. Această subiecție rămâne o provocare în mare parte din cauza heterogenității expresiei clinice în CMH, a prevalenței relativ scăzute a bolii și a complexității mecanismelor fiziopatologice potențial implicate.^{1,7,36,41,50,59} Totuși pe baza unor date clinice non invazive este posibilă identificarea majorității pacienților cu risc înalt,^{21,22,255} și doar o mică parte dintre pacienții cu CMH care mor subit (aproximativ 3%) nu prezintă nici unul dintre factorii de risc cunoscuți până în prezent.²¹ Cel mai mare risc de moarte subită cardiacă se asociază cu următoarele (Tabel 2): 1) antecedente de moarte subită sau

tahicardie ventriculară susținută apărută spontan,²³⁹ 2) istoric familial de moarte subită cardiacă prematură legată de CMH la o rudă apropiată sau prezența de cazuri multiple;^{5,7,21} 3) identificarea unei mutații genetice cu risc crescut;^{6,19,63,132,245-247} 4) sincopă neexplicată, în special la pacienți tineri sau la efort sau recurentă;^{7,11} 5) tahicardie ventriculară nesusținută (cel puțin 3 bătăi premature și la o frecvență de cel puțin 120/min) demonstrată pe înregistrări Holter ECG;^{240,242,256,258} 6) creștere inadecvată sau hipotensiune în timpul unui efort fizic, ca indicator de instabilitate hemodinamică, cu valoare predictivă mai mare la pacienții sub 50 de ani sau în cazul reacției hipotensive;^{29,252,253,259} și 7) HVS marcată, cu grosime maximă a pereților peste 30mm, în special la adolescenți și adulți tineri.^{21,27,28}

Pacienții cu CMH (în special cei sub 60 de ani) trebuie evaluați anual, complet din punct de vedere clinic, pentru stratificarea riscului și urmărirea evoluției simptomatologiei, inclusiv pentru obținerea unui istoric familial și personal, evaluare noninvazivă prin ecocardiografie 2-D (pentru aprecierea gradului de HVS și de obstrucție subvalvulară), examen Holter ECG pe 24-sau 48-h ambulator pentru detectarea tahicardiei ventriculare și aprecierea răspunsului TA la efort (covor sau cicloergometru). O evaluare ulterioară a riscului trebuie realizată periodic și în caz de modificări ale statusului clinic.

Recent, atenția a fost îndreptată către gradul HVS estimat ecocardiografic 2-D ca indicator al riscului.²⁷ Două grupuri independente au raportat o asociere directă între grosimea peretelui VS și riscul de moarte subită cardiacă la un număr mare de pacienți cu CMH^{21,22,27} într-un studiu,²⁷ o hipertrofie ventriculară stângă marcată (grosime maximă perete VS mai mare de 30 mm), prezentă la aproximativ 10% din pacienții cu CMH, fiind asociată cu un risc crescut pe termen lung. Moartea subită cardiacă a apărut cel mai frecvent la adolescenții sau adulții tineri asimptomatici sau ușor simptomatici, frecvența acesteia fiind estimată la 20% la 10 ani și 40% la 20 de ani (ex. mortalitate anuală de aproximativ 2%). Există dovezi din analize retrospective care atestă faptul că hipertrofia extremă reprezintă un factor de risc pentru moartea cardiacă subită prematură deoarece ea se întâlnește mai puțin frecvent la vârstnici decât la pacienții tineri;^{21,22,260} aceste date reflectă fie apariția preferențială a morții subite la vârstă tânără, remodelare structurală cu subțierea pereților sau ambele. Această relație între hipertrofia extremă și vârstă se exprimă în special la grosimi ale pereților de peste 35 mm care apar la mai puțin de 1% dintre pacienții peste 50 ani.²⁶⁰ Alte studii au relevat faptul că hipertrofia extremă este un predictor al morții subite cardiace doar când se asociază cu alți factori de risc cum ar fi sincopa neexplicată, istoricul familial de moarte subită prematură, prezența tahicardiei ventriculare nesusținute la examinarea Holter sau un răspuns anormal al TA în timpul efortului.²² În prezent, la pacienții tineri cu hipertrofie extremă ca factor de risc unic pentru moarte subită trebuie luată în considerare implantarea unui

defibrilator automat pentru prevenția morții subite, deși nu există o recomandare fermă în această direcție.

Oricum, conceptul că riscul de moarte subită este legat de gradul hipertrofiei nu implică faptul că riscul este automat mai mic la pacienții cu grosime a peretelui ventricular sub 30 mm care pot asocia alți factori de risc; într-adevăr pacienții care mor subit au frecvent grosimi ale peretelui ventricular sub 30 mm.^{21,22,27,28} Mai mult, a fost raportată existența unui număr mic de pacienți cu mutații ale genelor troponinei T și I cu risc crescut care asociază forme ușoare de HVS și moarte subită cardiacă, inclusiv câțiva pacienți cu pereți VS de grosime normală și masă VS normală.^{19,248,261} Oricum aceste cazuri sunt o minoritate între pacienții cu CMH. Deși prognosticul în general nu este legat strâns de distribuția și tipul HVS, majoritatea datelor sugerează faptul că grosimi ale pereților aflate la limita inferioară a spectrului morfologic în CMH (ex., sub 20 mm, indiferent de localizare), conferă în general un prognostic favorabil în absența altor factori de risc majori.^{11,27,28} Astfel de hipertrofii localizate includ forma nonobstructivă de CMH limitată la apex. ("CMH apicală").^{33,40,52}

Dezorganizarea arhitecturii miocardice,^{4,51,236} înlocuirea miocardului cu țesut cicatricial ca proces reparator după moarte celulară (posibil rezultat al ischemiei datorate microvascularizației anormale ce constă în leziuni ale vaselor mici intramurale sau neconcordanță între masa musculară și fluxul coronarian)^{129,195,199,200,203} și creșterea compartimentului interstițial (matrice)²⁶² reprezintă probabil principalul substrat aritmogen ce predispozează pacienții susceptibili la tahiaritmii ventriculare maligne prin reintrare. Faptul că gradele extreme de HVS sunt legate de apariția morții subite nu este probabil un lucru neașteptat având în vedere potențialul impact al creșterii grosimii pereților asupra arhitecturii miocardice, a nevoii de oxigen, a rezistenței vasculare coronariene, a densității capilare, toți acești factori creând un substrat electrofiziologic instabil. Gradul hipertrofiei nu pare a fi asociat în mod direct cu severitatea disfuncției diastolice și cu simptomatologia pacienților.^{188,263} În mod paradoxal, majoritatea pacienților cu HVS nu prezintă simptomatologie invalidantă,^{22,27,263} obstrucție în tractul de ejecție VS sau dilatare atrială stângă.

Simptomatologia premonitorie asociată cel mai frecvent cu creșterea probabilității de apariție a morții subite în cardiomiopatia hipertrofică este reprezentată de grade diferite ale alterării stării de conștiență (ex: sincopă, presincopă).^{128,165} În orice caz, sensibilitatea și specificitatea sincopei ca factor de predicție a morții subite sunt scăzute, posibil din cauza faptului că majoritatea acestor evenimente în CMH nu apar secundar aritmiilor sau obstrucției în tractul de ejecție VS. Există într-adevăr mai multe cauze potențiale de sincopă, unele fără legătură directă cu boala de bază, unele sincope fiind frecvent de natură neurocardiogenă (ex: sindroame neurogene, mediate vagal).^{5,7,11,264} Chiar în cazurile în care cauza alterării stării de conștiență nu poate fi precizată, o atenție deosebită trebuie acordată acestui simptom la unii pacienți

cu CMH¹²⁸, în special atunci când sincopa survine la efort sau recurent, la pacienți tineri sau în contextul unui singur episod recent sincopal care pare legat de prezența bolii de bază. Prin urmare, sincopa poate reprezenta un motiv de implantare a unui defibrilator care poate garanta supraviețuirea în cazul apariției unei aritmii amenințătoare de viață.²⁰⁸

Datele disponibile sugerează că obstrucția tractului de ejecție VS (gradient de 30 mm Hg sau mai mare) reprezintă un factor de risc minor pentru moartea subită în CMH.^{29,30,127} Impactul gradientului asupra riscului de moarte subită nu este suficient de puternic (valoare predictivă pozitivă de doar 7%) pentru a justifica folosirea acestuia ca parametru clinic unic (sau predominant) de decizie pentru implantarea profilactică a unui defibrilator.¹²⁷

Diagnosticarea CMH la copii mici este un lucru neobișnuit care conduce la dileme clinice, pentru că stabilirea unui astfel de diagnostic (de cele mai multe ori întâmplător) atât de precoce în cursul vieții, ridică probleme referitoare la riscul acestor pacienți pe termen lung.

S-a sugerat într-un raport că existența punților miocardice la nivelul unor segmente scurte ale arterei descendente anterioare conferă un risc crescut de moarte subită, probabil mediată prin ischemie miocardică.²³⁸ Existența unor potențiale erori în selecția pacienților, frecvența mare a punților miocardice la supraviețuitorii adulți și la cei decedați de cauze noncardiace precum și necesitatea coronarografiei de rutină pentru identificarea acestor anomalii par însă să minimalizeze rolul punților miocardice ca factor de risc pentru moartea subită.

Având în vedere corelațiile genotip-fenotip, s-a propus ca mutațiile genetice responsabile pentru CMH să reprezinte principalul marker de prognostic și stratificare a riscului morții subite și de insuficiență cardiacă, cu existența unor mutații genetice care conferă un prognostic negativ sau favorabil (mutații cu risc crescut respectiv scăzut).^{6,19,132,138,247,265,266} De exemplu, s-a sugerat că unele mutații ale genei lanțului greu al beta-miozinei (cum ar fi Arg403Gln și Arg719Gln) și ale genei troponinei T se asociază cu o incidență crescută a morții subite, cu o speranță de viață scăzută și un debut precoce al bolii, în vreme ce alte mutații genetice asociate CMH, cum sunt cele ale genei proteinei C care leagă miozina (în special InsG791) sau alfa tropomiozinei (Asp175Asn) conferă un prognostic mai favorabil.⁶³ Identificarea de rutină a mutațiilor specifice cunoscute a avea un risc scăzut/crescut nu s-a dovedit a fi larg acceptată.^{265,266} Prin urmare este prea devreme pentru pronunțarea unor concluzii definitive în ceea ce privește prognosticul pacienților prin folosirea ca factor de prognostic unic a identificării unor mutații genetice specifice, bazându-ne doar pe extrapolarea unor date obținute din studii epidemiologice și genetice efectuate pe un număr mic de familii la care s-au efectuat studii genetice pe pacienți cu risc crescut.⁶ Astfel, devine evident faptul că prezența sau absența unei anumite mutații genetice nu oferă prin ea însăși un argument suficient

pentru stabilirea unor implicații prognostice clare, mutațiile genetice asociate CMH nefiind asociate cu trăsături clinice distincte.

În mod particular prognosticul pacienților adulți purtători ai unor mutații genetice specifice CMH dar care nu au hipertrofie ventriculară stângă sau CMH exprimată clinic^{54,245} și a adulților care dezvoltă hipertrofie ventriculară stângă de novo la vârsta adultă este asemănător; oricum, la acest subgrup prognosticul nu pare negativ având în vedere datele analizate până în prezent. (Fig. 1). O excepție o constituie un număr mic de pacienți tineri fără hipertrofie ventriculară stângă sau cu un grad mic de hipertrofie ventriculară stângă, cu moarte subită cardiacă, care a fost raportat în câteva familii cu mutații ale genei troponinei T.^{19,245,247,248}

Nu există argumente că parametrii determinați invaziv, cum ar fi cei evaluați în laboratorul de electrofiziologie (ex.: stimularea ventriculară programată)^{264,267} ar avea un rol important în identificarea de rutină a pacienților cu CMH cu un substrat electric instabil, cu risc mare de moarte subită cardiacă aritmică. În mod similar experienței acumulate în cardiomiopatia dilatativă și cardiopatia ischemică, tahicardia ventriculară polimorfă și fibrilația ventriculară (cele mai frecvente aritmii provocate) sunt în general privite ca răspunsuri electrofiziologice nespecifice la extra-stimuli multipli ventriculari⁵¹¹, rezultatele acestor studii depinzând foarte mult de gradul de agresivitate a protocolului utilizat.²⁶⁷ De exemplu, stimularea care folosește trei depolarizări ventriculare premature induce rar tahicardie ventriculară monomorfă în CMH (în contrast cu cardiopatia ischemică) dar induce frecvent tahicardie ventriculară polimorfă sau fibrilație ventriculară chiar la unii pacienți cu risc scăzut de moarte subită cardiacă. În prezent strategiile de stratificare a riscului care includ inducerea în laborator a acestor aritmii ventriculare nu se recomandă în protocolul de evaluare de rutină a pacienților cu CMH și nu justifică per se o abordare agresivă.^{57,11}

Studiile electrofiziologice cu sau fără stimulare ventriculară programată pot avea însă o oarecare valoare la unii pacienți selectați, cum ar fi cei cu sincope inexplicabile.

Folosirea majorității markerilor clinici ai riscului de moarte subită cardiacă la pacienții cu CMH este limitată de valoarea predictivă pozitivă relativ mică datorată în parte ratei relativ mici de apariție a evenimentului.^{11,21,27,28,30,242} Valorile predictive negative înalte ale acestor markeri clinici (peste 90%) sugerează faptul că absența factorilor de risc și a anumitor trăsături clinice pot fi folosite pentru a crea un profil al pacienților cu probabilitate scăzută de moarte subită cardiacă sau alte evenimente adverse.¹¹

Pacienții adulți pot fi probabil considerați cu risc scăzut în următoarele condiții: 1. lipsa simptomatologiei sau prezența unei simptomatologii ușoare – angină sau dispnee de efort (clasa funcțională NYHA I și II); 2. absența istoricului familial de moarte subită prematură în cadrul CMH; 3. absența sincopelor dovedite ca fiind legate

de existența CMH; 4. absența tahicardiei ventriculare nesuținute la monitorizarea ambulatorie Holter ECG; 5. gradient în tractul de eiecție VS sub 30 mm Hg în repaus; 6. AS de dimensiuni normale sau ușor dilatat (sub 45 mm); 7. răspuns normal al tensiunii arteriale la efort; și 8. hipertrofie ventriculară stângă ușoară (grosime a pereților sub 20 mm).

Pacienții cu un prognostic aparent favorabil în absența factorilor de risc constituie o proporție importantă în cadrul populației cu CMH. Majoritatea acestor pacienți nu vor necesita terapie medicală agresivă și pot fi asigurați în general că prognosticul lor este bun. În ceea ce privește activitățile recreative și ocupaționale nu se impun restricții sau acestea sunt minore, deși acești pacienți trebuie sfătuiți să evite implicarea în sporturi de performanță.

Prevenția

De-a lungul timpului eforturile de prevenire a morții subite s-au adresat doar unei minorități dintre pacienții cu CMH la care riscul de moarte subită a fost apreciat ca fiind inacceptabil de mare. Strategiile terapeutice de scădere profilactică a riscului de moarte subită sau de întârziere a progresiei către simptomatologie congestivă (insuficiență cardiacă) s-au rezumat la administrarea unor medicamente cum ar fi betablocantele, verapamilul și agenții antiaritmici de clasa I-A (ex.: chinidina, procainamida) pacienților apreciați a fi cu risc înalt. Oricum nu există nici o dovadă că administrarea profilactică a acestor medicamente pacienților asimptomatici cu CMH pentru scăderea riscului de moarte subită este eficientă și această strategie terapeutică pare în prezent demodată în contextul existenței unor măsuri mult mai eficiente în prevenția morții subite, cum ar fi implantarea unui defibrilator automat. În plus, administrarea unor doze mici de amiodaronă (sub 300 mg) este asociată cu creșterea supraviețuirii în CMH^{243,257} dar administrarea acestui medicament necesită monitorizare atentă și poate să nu fie tolerată din cauza potențialei sale toxicități în administrare pe termen lung, așa cum este cazul la pacienții tineri.

În cazurile în care riscul unui pacient este apreciat conform criteriilor actuale ca fiind inacceptabil de mare și există necesitatea unei intervenții, defibrilatorul implantabil este cea mai eficientă și sigură opțiune terapeutică care garantează posibilitatea unei protecții absolute și schimbă evoluția naturală a bolii la unii pacienți^{208,209,237,268} (Fig. 1). Într-un studiu multicentric retrospectiv, defibrilatoarele implantabile au detectat în mod adecvat și au întrerupt automat tahiaritmii ventriculare potențial letale prin reinstaurarea ritmului sinusal la aproximativ 25% dintr-un lot de pacienți cu risc înalt urmăriți pe o perioadă relativ scurtă de 3 ani.²⁰⁸ Intervenții eficiente ale defibrilatorului au apărut cu o frecvență de 11% pe an în prevenția secundară (implantare după oprire cardiacă sau tahicardie ventriculară susținută spontană) și 5% pe an în prevenție primară (implantare bazată doar pe factori de risc evaluați noninvaziv), de

obicei la pacienții asimptomatici sau cu simptome ușoare. La unu din patru pacienți la care s-a implantat defibrilator, acesta a fost responsabil de salvarea vieții pacientului. Pacienții care au primit șocuri electrice de la defibrilatorul implantabil au fost în general tineri (vârstă medie 40 de ani), dispozitivele nefiind activate pentru perioade lungi de timp înaintea primului șoc electric descărcat (până la 9 ani), ceea ce evidențiază faptul că momentul apariției morții subite în această boală este imprezibil, perioada de risc potențial este lungă ceea ce implică necesitatea extinderii perioadei de urmărire prin studii a pacienților cu CMH pentru aprecierea supraviețuirii.^{26,208} Prin urmare în timp ce decizia de implantare a unui defibrilator pentru prevenție primară nu poate fi amânată dincolo de momentul la care se apreciază că riscul este înalt, implantarea poate preceda cu mult timp momentul primei descărcări a defibrilatorului. Se desfășoară în prezent un studiu internațional multicentric la pacienții cu CMH și defibrilatoarele implantabile²⁰⁸ pentru a obține date asupra acestor dispozitive într-o populație mult mai mare și pe perioade mult mai mari de timp.

Defibrilatorul implantabil este ferm indicat în prevenția secundară a morții subite la acești pacienți cu opriri cardiace sau tahicardii ventriculare susținute spontane în antecedente.^{7,208} Prezența unor multipli factori de risc evaluați clinic conferă un risc crescut de moarte subită suficient de mare pentru a justifica tratamentul profilactic agresiv cu un defibrilator implantabil pentru prevenția primară a morții subite.^{208,268} Trebuie luată de asemenea în considerare implantarea profilactică a unui defibrilator în prezența unui singur factor de risc, apreciat ca fiind major la acel pacient (de exemplu istoricul familial de moarte subită la rude apropiate).^{7,27,268}

Deoarece valoarea predictivă pozitivă a unui singur factor de risc este scăzută, astfel de decizii trebuie de cele mai multe ori bazate pe aprecierea individualizată a pacienților, luând în considerație profilul clinic complet incluzând: vârsta, puterea de predicție a factorului de risc incriminat, nivelul de risc acceptabil pentru familie și pacient și complicațiile potențiale legate în principal de prezența sondelor intracavitare și de descărcările inadecvate ale defibrilatorului. Atitudinea pacienților și a medicilor în ceea ce privește implantarea defibrilatoarelor (și accesul la aceste dispozitive în sistemul de sănătate respectiv) pot varia considerabil în diferite țări și culturi și pot avea un impact important asupra deciziei și momentului implantării defibrilatorului în CMH.²⁶⁹ Ghidul ACC/AHA/NASPE 2002 recomandă implantarea defibrilatoarelor pentru prevenția primară a morții subite ca indicație de clasă II b și pentru prevenția secundară (după oprire cardiacă) ca indicație de clasă I.²²⁵

În prezent, există o reticență justificată din partea cardiologilor pediatrici, în ceea ce privește implantarea acestor dispozitive la copii (în special pentru prevenția primară) având în vedere necesitatea urmăririi atente pe perioade foarte lungi de timp pentru detectarea complicațiilor legate sau nu de sonde. Deși în perioada adolescenței există dificultăți psihologice în acceptarea

implantării unui defibrilator, trebuie subliniat faptul că la această vârstă riscul de moarte subită în CMH este maxim^{7,21,23,25,28,208}. O altă strategie alternativă dar empirică propune în cazul unor copii tineri cu risc crescut administrarea de amiodaronă ca o punte către implantarea ulterioară a unui defibrilator la sfârșitul perioadei de creștere. Unii investigatori apreciază faza finală a CMH ca factor de risc pentru moarte subită justificând implantarea de defibrilatoare pe perioada de așteptare a unui transplant cardiac.

Recomandări pentru sportivi

Conform recomandărilor consensului de experți al celei de-a 26-a conferință de la Bethesda,²⁴¹ pacienții tineri cu CMH trebuie să evite practicarea sporturilor de performanță pentru a reduce riscul de moarte subită care se poate asocia acestui stil de viață. A fost stabilită o legătură între moartea subită cardiacă și efortul fizic intens la sportivi antrenați cu boli cardiovasculare (inclusiv CMH) și moarte subită.^{25,270}

Există dovezi indirecte și circumstanțiale că scoaterea sportivilor tineri din competiție scade riscul de moarte subită.^{241,271} Nu toți sportivii cu CMH mor subit în timpul vieții competiționale, doar unele morți subite cauzate de cardiomiopatia hipertrofică sunt asociate efortului fizic intens^{25,26} și precizia în stratificarea riscului la sportivii cu CMH este în mod particular dificilă având în vedere condițiile speciale de mediu la care sunt frecvent expuși (asociate cu alterarea statusului hidroelectrolitic). Totuși există un consens al comunității medicale care recomandă sportivilor tineri cu CMH evitarea expunerii la cele mai multe dintre sporturile de performanță pentru a reduce riscul de moarte subită, retragerea din viața competițională constituind o modalitate de tratament în aceste cazuri.^{241,271} Modificări drastice ale stilului de viață sau ale activității profesionale pentru alți pacienți cu CMH (care nu participă în competiții sportive) nu pare o atitudine justificată, deși activitatea fizică intensă implicând eforturi bruște (sprintul de exemplu) sau exerciții izometrice (ex.: ridicarea greutăților) ar trebui descurajate.

Deși nu există suficiente date disponibile, nu există în prezent nici o dovadă că indivizii fenotipic normali dar genetic afectați în familiile cu CMH au risc crescut de moarte subită. Prin urmare nu există motive suficiente pentru a recomanda acestor indivizi restrângerea activității ca în cazul pacienților cu CMH sau excluderea lor din viața sportivă în absența unei simptomatologii cardiace, a istoricului familial de moarte subită cardiacă sau a unei mutații genetice apreciată ca fiind cu risc crescut. În orice caz se impune evaluarea clinică noninvazivă periodică (probabil anuală) a acestor pacienți pentru estimarea riscului.

Fibrilația atrială

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie susținută care apare în CMH și de obicei strategiile terapeutice agresive sunt justificate la acești

pacienți.^{30,38,161,163,249} (Fig. 1). Fibrilația atrială (paroxistică sau cronică) apare la 20–25% din pacienții cu CMH,^{30,163,249} favorizată de dilatarea atriului stâng, cu incidență crescută odată cu înaintarea în vârstă.¹⁶³ Mai mult, este posibil ca fibrilația atrială subclinică (identificată doar la examinarea Holter) să fie întâlnită cu frecvență mai mare. Studii clinice de cohortă au demonstrat că fibrilația atrială este bine tolerată de aproximativ o treime dintre pacienți și nu este un predictor independent al morții subite.¹⁶³ Oricum există posibilitatea ca la pacienți susceptibili fibrilația atrială să conducă la apariția aritmiilor ventriculare maligne.^{244,254} Fibrilația atrială se asociază în mod independent cu mortalitatea prin insuficiență cardiacă, cu apariția accidentului vascular cerebral fatal și non fatal precum și cu progresia pe termen lung către insuficiență cardiacă.^{38,161,163} Episoade tranzitorii de fibrilația atrială apar imediat postoperator la aproximativ 30% dintre pacienții cu miectomie septală, frecvent la cei cu antecedente de fibrilație atrială.²⁰² Riscul de apariție a complicațiilor fibrilației atriale este crescut la pacienții cu fibrilație atrială cronică, când debutul este înainte de vârsta de 50 de ani și la pacienții cu obstrucție în tractul de eiecție VS.¹⁶³

Episoadele paroxistice de fibrilație atrială pot fi responsabile de agravarea acută a statusului clinic, cu sincopă sau insuficiență cardiacă prin reducerea umplerii diastolice și a debitului cardiac, ca o consecință a creșterii frecvenței ventriculare și pierderii contracției atriale (și a contribuției acesteia la umplerea ventriculară) în condițiile existenței hipertrofiei ventriculare stângi cu tulburare preexistentă a relaxării și complianței.^{161,163} Managementul fibrilației atriale trebuie efectuat conform ghidului ACC/AHA.²⁷² În particular, conversia electrică sau farmacologică este indicată la pacienții care se prezintă la cel mult 48 de ore de la debutul fibrilației atriale, presupunând că prezența trombilor atriali poate fi exclusă cu un grad rezonabil de siguranță. Deși nu sunt disponibile date comparative privind eficacitatea medicației antiaritmice la pacienții cu CMH, amiodarona este în general considerată ca fiind cel mai eficient agent antiaritmie pentru prevenirea recurențelor fibrilației atriale, apreciere bazată pe o extrapolare a datelor obținute în studii efectuate la pacienții cu altă patologie cardiacă.²⁷³

În CMH se recomandă o strategie agresivă de menținere a ritmului sinusual având în vedere asocierea fibrilației atriale cu insuficiență cardiacă progresivă și cu o mortalitate crescută precum și cu un risc mai mare de accident vascular cerebral.³⁸ În fibrilația atrială cronică betablocantele, verapamilul (și digoxinul) s-au dovedit eficiente în controlul frecvenței ventriculare, deși ablația nodului atrioventricular și cardiostimularea permanentă pot fi uneori necesare la pacienți selectați. Tratamentul anticoagulant (cu warfarină) este indicat pacienților cu fibrilație atrială paroxistică sau cronică.^{7,11, 38,163} Deoarece chiar și existența unuia sau a două episoade de fibrilație atrială se asociază cu risc crescut de tromboembolism sistemic în CMH, pragul de la care se inițiază tratament anticoagulant trebuie să fie scăzut și tratamentul

anticoagulant poate fi administrat chiar după primul episod de fibrilație atrială paroxistică.^{7,38,163} Pentru că warfarina s-a dovedit superioară aspirinei la pacienții cu altă patologie cardiacă asociată fibrilației atriale, aceasta este medicamentul anticoagulant de elecție la pacienții cu risc embolic în CMH. Chiar dacă tratamentul anticoagulant reduce riscul tromboembolic la pacienții cu CMH și fibrilație atrială este recunoscut faptul că riscul de accident vascular cerebral nu este îndepărtat în totalitate.^{38,163} Astfel de decizii clinice trebuie judecate individual având în vedere și riscul de complicații hemoragice, modificarea stilului de viață și complianța pacienților.

Nu s-a stabilit încă cea mai potrivită atitudine terapeutică la pacienții cu tahicardie supraventriculară nesuținută asimptomatică (detectată prin examinare Holter ambulatorie sau test de efort) asociată cu dilatare atrială stângă. De asemenea, în prezent există o experiență limitată la pacienții cu CMH și fibrilație atrială în ceea ce privește noile alternative de tratament cum sunt ablația cu radio-frecvență a focarelor din jurul venelor pulmonare, operația MAZE sau defibrilatorul atrial implantabil, ceea ce nu permite deocamdată recomandări ferme în acest sens.

Bibliografie

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995;92:785-9.
2. Ferrans VJ, Morrow AG, Roberts WC. Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. A study of operatively excised left ventricular outflow tract muscle in 14 patients. *Circulation* 1972;45:769-92.
3. Frank S, Braunwald E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* 1968;37:759-88.
4. Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979;59:689-706.
5. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997;350:127-33.
6. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases. Hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome. [A statement for healthcare professionals from the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Disease in the Young, and Basic Science, American Heart Association]. *Circulation* 1998;98:1460-71.
7. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
8. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975; 52:88-102.
9. Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, Komajda M. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation* 1995;91:532-40.
10. Shah PM, Adelman AG, Wigle ED et al. The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ Res* 1974; 35(Suppl II):179-95.
11. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:775-85.
12. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults, fir *Heart J* 1958;20:1-18.
13. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Pros Cardiovasc Dis* 1985;28:1-83.
14. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92:1680-92.
15. Williams WG, Wigle ED, Rakowski H, Smallhom J, LeBlanc J, Trusler GA. Results of surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1987;76:V104-8.
16. Maron BJ, Carney KP, Lever HM et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:974-80.
17. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;338:1248-57.
18. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy. A disease of the sarcomere. *Cell* 1994;77:701-12.
19. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332:1058-64.
20. Kyriakidis M, Triposkiadis F, Anastasakis A et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Greece. Clinical course and outcome. *Chest* 1998; 114:1091-6.
21. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-8.
22. Elliott PM, Gimeno B Jr., Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001; 357:420-1.
23. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. A profile of 78 patients. *Circulation* 1982;65: 1388-94.
24. Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1405-9.
25. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199-204.
26. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. Revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-64.
27. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-85.
28. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1521-6.
29. Maki S, Ikeda H, Muro A et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:774-8.
30. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almqvist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999;281:650-5.
31. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003. In Press.
32. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ III, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation* 1995;92:2488-95.
33. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:638-45.
34. Fay WP, Taliercio CP, Ilstrup DM, Tajik AJ, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:821-6.

35. Lever HM, Karam RF, Currie PJ, Healy BP. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Distinctions from the young based on cardiac shape. *Circulation* 1989;79:580-9.
36. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. Morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699-708.
37. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:1339-44.
38. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:301-7.
39. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural 61. mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651-60.
40. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S et al. Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy). Ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979;44:401-12.
41. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987;316:844-52.
42. Hecht GM, Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Coexistence of sudden cardiac death and end-stage heart failure in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:489-97.
43. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99:2927-33.
44. Faber L, Meissner A, Ziemssen P, Seggewiss H. Percutaneous trans-luminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart* 2000;83:326-31.
45. Flores-Ramirez R, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Spencer WH III, Nagueh SF. Echocardiographic insights into the mechanisms of relief of left ventricular outflow tract obstruction after nonsurgical septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:208-14.
46. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1342-54.
47. Kappenberger L, Linde C, Daubert C et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18:1249-56.
48. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X et al. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. *Europace* 1999; 1:77-84.
49. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H et al. Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Outcome in the first series of patients. *Circulation* 1997;95:2075-81.
50. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994;73:577-80.
51. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy-pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1995;26:493-500.
52. Louie EK, Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and two-dimensional echocardiographic assessment. *Ann Intern Med* 1987; 106:663-70.
53. Maron BJ, Tajik AJ, Rutenberg HD et al. Hypertrophic cardiomyopathy in infants. Clinical features and natural history. *Circulation* 1982; 65:7-17.
54. Maron BJ, Kragel AH, Roberts WC. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy with normal left ventricular mass. *Br Heart J* 1990; 63:308-10.
55. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1590-5.
56. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988;318:1255-7.
57. Rosenzweig A, Watkins H, Hwang DS et al. Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. *N Engl J Med* 1991 ;325:1753-60.
58. Skinner JR, Manzoor A, Hayes AM, Joffe HS, Martin RP. A regional study of presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Heart* 1997;77:229-33.
59. Maron BJ, Spirito P. Impact of patient selection biases on the perception of hypertrophic cardiomyopathy and its natural history. *Am J Cardiol* 1993;72:970-2.
60. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
61. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
62. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ;344:1651-8.
63. Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiomyopathy. From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104:557-67.
64. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation* 1998;97: 2230-6.
65. Maron BJ, Niimura H, Casey SA et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:315-21.
66. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;91:1596-601.
67. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschian MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991 ;324:295-301.
68. Palka P, Lange A, Fleming AD et al. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:760-8.
69. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1561-7.
70. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995;92:M122-7.
71. Pollick C, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis. The quantitative relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. *Circulation* 1984;69:43-9.
72. Braunwald E, Lambrew C, Rockoff D et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;30(Suppl IV):3-217.
73. Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:461-6.
74. Panza JA, Man's TJ, Maron BJ. Development and determinants of dynamic obstruction to left ventricular outflow in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1398-405.
75. Klues HG, Leuner C, Kuhn H. Left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Increase in gradient after exercise. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:527-33.
76. Panza JA, Petrone RK, Fananapazir L, Maron BJ. Utility of continuous wave Doppler echocardiography in the noninvasive assessment of left ventricular outflow tract pressure gradient in

- patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:91-9.
77. Ross J Jr., Braunwald E, Gault JH, Mason DT, Morrow AG. The mechanism of the intraventricular pressure gradient in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1966;34:558-78.
 78. Cohn LH, Trehan H, Collins JJ Jr. Long-term follow-up of patients undergoing myotomy/myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:657-60.
 79. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998;98:2415-21.
 80. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731-2.
 81. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:195-206.
 82. Jeanrenaud X, Schlapfer J, Fromer M, Aebischer N, Kappenberger L. Dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Beneficial effect of atrioventricular junction ablation for optimal left ventricular capture and filling. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:293-300.
 83. Kim JJ, Lee CW, Park SW et al. Improvement in exercise capacity and exercise blood pressure response after transcatheter alcohol ablation therapy of septal hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:1220-3.
 84. McIntosh CL, Maron BJ, Cannon RO III, Klues HG. Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;86(Suppl):M60-7.
 85. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989;80:157-64.
 86. Kuhn H, Gietzen FH, Schafers M et al. Changes in the left ventricular outflow tract after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH) for hypertrophic obstructive cardiomyopathy as assessed by transoesophageal echocardiography and by measuring myocardial glucose utilization and perfusion. *Eur Heart J* 1999;20:1808-17.
 87. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C. 'The abrupt no-flow'. A no-reflow like phenomenon in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002;23:91-3.
 88. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, Killip D, Spencer WH III. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. One-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:852-5.
 89. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. *Pacing In Cardiomyopathy. Am J Cardiol* 1999;83:903-7.
 90. Maron BJ, Merrill WH, Freier PA, Kent KM, Epstein SE, Morrow AG. Long-term clinical course and symptomatic status of patients after operation for hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1978;57:1205-13.
 91. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation* 1998;98:2505-8.
 92. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94:467-71.
 93. McIntosh CL, Maron BJ. Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:487-95.
 94. Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP Jr. et al. Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1732-5.
 95. Mohr R, Schaff HV, Danielson GK, Puga FJ, Pluth JR, Tajik AJ. The outcome of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Experience over 15 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:666-74.
 96. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1701-6.
 97. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR Jr., Tajik AJ. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:421-30.
 98. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435-41.
 99. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:191-6.
 100. Posma JL, Blanksma PK, Van Der Wall EE, Vaalburg W, Crijns HJ, Lie KI. Effects of permanent dual chamber pacing on myocardial perfusion in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996;76:358-62.
 101. Qin JX, Shiota T, Lever HM et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1994-2000.
 102. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:586-94.
 103. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy—long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:213-8.
 104. Ten Berg JM, Suttrop MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994;90:1781-5.
 105. Theodoro DA, Danielson GK, Feldt RH, Anderson BJ. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in pediatric patients. Results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1589-97.
 106. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2219-25.
 107. Gadler F, Linde C, Daubert C et al. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. PIC study group. *Pacing In Cardiomyopathy. Eur Heart J* 1999;20:1044-50.
 108. Ruzylo W, Chojnowska L, Demkow M et al. Left ventricular outflow tract gradient decrease with non-surgical myocardial reduction improves exercise capacity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:770-7.
 109. Paz R, Jortner R, Tunick PA et al. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996;335:938-41.
 110. Kuhn H, Mercier J, Kohler E, Frenzel H, Hort W, Loogen F. Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathies. Typical (sub-aortic) hypertrophic obstructive cardiomyopathy, atypical (mid-ventricular) hypertrophic obstructive cardiomyopathy and hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl F:93-104.):93-104.
 111. Wigle ED. Cardiomyopathy. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709-14.
 112. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Morphological determinants of

- echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 87:1570-9.
113. Spirito P, Maron BJ. Patterns of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;54:1039-46.
 114. Qin JX, Shiota T, Lever HM et al. Impact of left ventricular outflow tract area on systolic outflow velocity in hypertrophic cardiomyopathy. A real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:308-14.
 115. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* 1991 ;84:1188-97.
 116. Maron BJ, Harding AM, Spirito P, Roberts WC, Waller BF. Systolic anterior motion of the posterior mitral leaflet. A previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;68:282-93.
 117. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1344-54.
 118. Cape EG, Simons D, Jimoh A, Weyman AE, Yoganathan AP, Levine RA. Chordal geometry determines the shape and extent of systolic anterior mitral motion. In vitro studies. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1438-48.
 119. Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. *Am J Cardiol* 1981 ;48:258-62.
 120. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:733-42.
 121. Wilson WS, Criley JM, Ross RS. Dynamics of left ventricular emptying in hypertrophic subaortic stenosis. A cineangiographic and hemodynamic study. *Am Heart J* 1967;73:4-16.
 122. Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mogtader A, Dwyer EM Jr. An echo cardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:816-25.
 123. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Trans-esophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:42-52.
 124. Petrone RK, Klues HG, Panza JA, Peterson EE, Maron BJ. Coexistence of mitral valve prolapse in a consecutive group of 528 patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed with echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:55-61.
 125. Criley JM. Unobstructed thinking (and terminology) is called for in the understanding and management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:741-3.
 126. Murgu JP, Alter BR, Dorethy JF, Altobelli SA, McGranahan GM Jr. Dynamics of left ventricular ejection in obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1980;66:1369-82.
 127. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
 128. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population. Clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:987-93.
 129. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-64.
 130. Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Nichols BA, Monahan KH, Tajik AJ. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation* 1992;86: 1429-32.
 131. Okeie K, Shimizu M, Yoshio H et al. Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:856-63.
 132. Anan R, Greve G, Thierfelder L et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994;93:280-5.
 133. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a "hot spot" in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:635-40.
 134. Blair E, Redwood C, Ashrafian H et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001 ;10:1215-20.
 135. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001 ;38:322-30.
 136. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *Am J Cardiol* 1999;83:13H-8H.
 137. Kimura A, Harada H, Park JE et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997; 16:379-82.
 138. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1336-47.
 139. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 2002;105:446-51.
 140. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuijl LA et al. AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 1998;32:825-30.
 141. Lechin M, Quinones MA, Omran A et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1808-12.
 142. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;109:357-62.
 143. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105:1407-11.
 144. Beer G, Reinecke P, Gabbert HE, Hort W, Kuhn H. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Z Kardiol* 2002; 91:992-1002.
 145. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Jost CA, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction. A step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-71.
 146. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Diagnostic value of electro-cardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997; 96:214-9.
 147. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Diagnostic value of electro-cardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J* 1998; 19:1377-82.
 148. Panza JA, Maron BJ. Relation of electrocardiographic abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy during childhood. *Am J Cardiol* 1989;63:1258-65.
 149. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:2997.
 150. Hagege AA, Dubourg O, Desnos M et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1998; 19:490-9.
 151. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an

- early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001; 104:128-30.
152. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986;315:610-4.
 153. Spirito P, Maron BJ. Absence of progression of left ventricular hypertrophy in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1013-7.
 154. Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation* 1995;92:2645-51.
 155. Geisterfer-Lowrance AA, Christe M, Conner DA et al. A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Science* 1996;272:272-6.
 156. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:789-91.
 157. Marian AJ, Wu Y, Lim DS et al. A transgenic rabbit model for human hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999;104:1683-92.
 158. Semsarian C, Ahmad I, Giewat M et al. The L-type calcium channel inhibitor diltiazem prevents cardiomyopathy in a mouse model. *J Clin Invest* 2002; 109:1013-20.
 159. Takagi E, Yamakado T, Nakano T. Prognosis of completely asymptomatic adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:206-11.
 160. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:123-9.
 161. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. A longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1279-85.
 162. Spirito P, Lakatos E, Maron BJ. Degree of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy and chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992;69:1217-22.
 163. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.
 164. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med* 1989;320:749-55.
 165. McKenna WJ, Deanfield J, Faruqi A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981 ;47:532-8.
 166. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980;43:245-51.
 167. Lewis JF, Maron BJ. Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy. A subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:36-41.
 168. Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:41-7.
 169. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1967;35:847-51.
 170. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* 1979;42:35-42.
 171. Matsubara H, Nakatani S, Nagata S et al. Salutary effect of disopyramide on left ventricular diastolic function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:768-75.
 172. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy. Improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1813-22.
 173. Pollick C. Muscular subaortic stenosis. Hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982;307:997-9.
 174. Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol* 1988;62:1248-51.
 175. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy. A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. ii. effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979;60:1208-13.
 176. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ et al. Verapamil therapy. A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: iii. effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981;48:545-53.
 177. Sherrid M, Delia E, Dwyer E. Oral disopyramide therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;62:1085-8.
 178. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Rosenthal A. Chronic verapamil therapy in pediatric and young adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;53:1614-9.
 179. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1672-9.
 180. Frenneaux MP, Porter A, Caforio AL, Odawara H, Counihan PJ, McKenna WJ. Determinants of exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1521-6.
 181. Bonow RO, Frederick TM, Bacharach SL et al. Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. Effect of verapamil. *Am J Cardiol* 1983;51:1386-91.
 182. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Short- and long-term effects. *Circulation* 1985;72:853-64.
 183. Briguori C, Betocchi S, Romano M et al. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1999;84:309-15.
 184. Lele SS, Thomson HL, Seo H, Belenkie I, McKenna WJ, Frenneaux MP. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Role of stroke volume limitation, heart rate, and diastolic filling characteristics. *Circulation* 1995;92:2886-94.
 185. Lewis JF, Spirito P, Pelliccia A, Maron BJ. Usefulness of Doppler echocardiographic assessment of diastolic filling in distinguishing "athlete's heart" from hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992;68:296-300.
 186. Betocchi S, Hess OM, Losi MA, Nonogi H, Krayenbuehl HP. Regional left ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;88:2206-14.
 187. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Severe functional limitation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and only mild localized left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:537-44.
 188. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:808-13.
 189. Sharma S, Elliott P, Whyte G et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86:162-8.
 190. Cannon RO III, Schenke WH, Maron BJ et al. Differences in coronary flow and myocardial metabolism at rest and during pacing between patients with obstructive and patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:53-62.
 191. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003. In Press.
 192. Grover-McKay M, Schwaiger M, Krivokapich J, Perloff JK, Phelps ME, Schelbert HR. Regional myocardial blood flow and metabolism at rest in mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:317-24.
 193. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation* 1998;97:230-3.

194. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 43:1086-102.
195. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-57.
196. Nienaber CA, Gambhir SS, Mody FV et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilization in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1580-90.
197. O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987;76:1214-23.
198. Takata J, Counihan PJ, Gane JN et al. Regional thallium-201 washout and myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and its relation to exertional chest pain. *Am J Cardiol* 1993; 72:211-7.
199. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1986;55: 575-81.
200. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T et al. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987;75:1130-9.
201. Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve. A possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1089-96.
202. Ommen SR, Thomson HL, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Clinical predictors and consequences of atrial fibrillation after surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:242-4.
203. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young. Pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000; 31:988-98.
204. Cannon RO III, McIntosh CL, Schenke WH, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Effect of surgical reduction of left ventricular outflow obstruction on hemodynamics, coronary flow, and myocardial metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79:766-75.
205. Gistri R, Cecchi F, Choudhury L et al. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:363-8.
206. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79:1052-60.
207. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO III, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993;72:434-40.
208. Maron BJ, Shen W-K, Link MS et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:365-73.
209. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1596-601.
210. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. Prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999;99:2132-7.
211. Roberts WC, Kishel JC, McIntosh CL, Cannon RO III, Maron BJ. Severe mitral or aortic valve regurgitation, or both, requiring valve replacement for infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:365-71.
212. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358-66.
213. Autore C, Conte MR, Piccininno M et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1864-9.
214. Agnew TM, Barratt-Boyes BG, Brandt PW, Roche AH, Lowe JB, O'Brien KP. Surgical resection in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with a combined approach through aorta and left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:307-16.
215. Spirito P, Maron BJ, Rosing DR. Morphologic determinants of hemo-dynamic state after ventricular septal myotomy-myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. M mode and two-dimensional echocardiographic assessment. *Circulation* 1984;70:984-95.
216. McIntosh CL, Greenberg GJ, Maron BJ, Leon MB, Cannon RO III, Clark RE. Clinical and hemodynamic results after mitral valve replacement in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1989;47:236-40.
217. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1976; 17:380-7.
218. Maron BJ, McIntosh CL, Klues HG, Cannon RO III, Roberts WC. Morphologic basis for obstruction to right ventricular outflow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;71:1089-94.
219. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1066-72.
220. Redwood DR, Goldstein RE, Hirshfeld J et al. Exercise performance after septal myotomy and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1979;44:215-20.
221. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273-9.
222. Rishi F, Hulse JE, Auld DO et al. Effects of dual-chamber pacing for pediatric patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:734-40.
223. Betocchi S, Losi MA, Piscione F et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996; 77:498-502.
224. Cannon RO III, Tripodi D, Dilsizian V, Panza JA, Fananapazir L. Results of permanent dual-chamber pacing in symptomatic non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;73:571-6.
225. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. Summary article: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (acc/aha/naspe committee to update the 1998 pacemaker guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-61.
226. Kuhn H, Gietzen FH, Leuner C et al. Transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). A new treatment option for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2000;89(Suppl 4):IV41-54.
227. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C, Gerenkamp T. Induction of subaortic septal ischaemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Studies to develop a new catheter-based concept of treatment. *Eur Heart J* 1997;18:846-51.
228. Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;355:425-6.
229. Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM et al. Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:1492-6.
230. Nagueh SF, Lakkis NM, He ZX et al. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:225-9.
231. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ et al. Changes in left ventricular filling and left atrial function six months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1123-8.
232. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S et al. Septal myotomy-myectomy and transcatheter septal alcohol ablation in hypertrophic

- obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, hemodynamic and exercise outcomes. *Eur Heart J* 2002;20:1617-24.
233. Boekstegers P, Steinbigler P, Molnar A et al. Pressure-guided nonsurgical myocardial reduction induced by small septal infarctions in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:846-53.
 234. Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Muller C, Kuhn H. Role of transcatheter ablation of septal hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, NYHA functional class III or IV and outflow obstruction only under provocative conditions. *Circulation* 2002; 106:454-9.
 235. Luria D, Klutstein MW, Rosenmann D, Shaheen J, Sergey S, Tzivoni D. Prevalence and significance of left ventricular outflow gradient during dobutamine echocardiography. *Eur Heart J* 1999;20:386-92.
 236. Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:275-9.
 237. Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, Dick M. Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter- defibrillators in pediatric patients. The Pediatric Electrophysiology Society. *Circulation* 1993;87: 800-7.
 238. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM, Gow R. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy- a risk factor for sudden death. *N Engl J Med* 1998;339:1201-9.
 239. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1283-8.
 240. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A prospective study. *Am J Cardiol* 1981;48:252-7.
 241. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda conference. Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities, task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:880-5.
 242. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I. Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981 ;46:168-72.
 243. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412-6.
 244. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:701-4.
 245. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Histopathological features of sudden death in cardiac troponin t disease. *Circulation* 2001;104:1380-4.
 246. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:1108-14.
 247. Watkins H. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:422-1.
 248. Moolman JC, Corfield VA, Posen B et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:549-55.
 249. Cecchi F, Olivetto I, Monterege A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany. Clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1529-36.
 250. Adabag AS, Casey SA, Maron BJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Patterns and prognostic significance of tachyarrhythmias on ambulatory holter ecg. *Circulation* 2002;106:11710.
 251. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:796-804.
 252. Olivetto I, Maron BJ, Monterege A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2044-51.
 253. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987-91.
 254. Boriani G, Rapezzi C, Biffi M, Branzi A, Spirito P. Atrial fibrillation precipitating sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:954.
 255. Priori SG, Aliot E, Blomström-Lundqvist C et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001 ;22:1374-150.
 256. Monserrat L, Elliott PM, Sharma S, Virdee M, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-Sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: a marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003. In Press.
 257. Cecchi F, Olivetto I, Monterege A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;79:331-6.
 258. Spirito P, Rapezzi C, Autore C et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994;90:2743-7.
 259. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:278-84.
 260. Maron BJ, Piccininno M, Casey SA, Bernabo P, Spirito P. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:626-8.
 261. Mogensen J, Kubo T, Duque M et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003; 111:209-16.
 262. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:36-44.
 263. Maron MS, Gohman TE, Casey SA, Maron BJ. Significance and Relationship Between Magnitude of Left Ventricular Hypertrophy and Congestive Heart Failure Symptoms in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(Suppl A):173A (abstr).
 264. Kuck KH, Kunze KP, Schluter M, Nienaber CA, Costard A. Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988;9:177-85.
 265. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy. A comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2042-8.
 266. Van Driest SL, Ackerman MJ, Ommen SR et al. Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106:3085-90.
 267. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemo-dynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86: 730-40.
 268. Maron BJ, Estes NAM, III, Maron MS, Almquist AK, Link MS, Udelson JE. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 107: 2872-5.
 269. Camm AJ, Nisam S. The utilization of the implantable

- defibrillator-a European enigma. *Eur Heart J*2000;21:1998-2004.
270. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003. In Press.
271. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339:364-9.
272. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1852-923.
273. McKenna WJ, Harris L, Rowland E et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:802-10.

Traducere de: dr. Coman Ion, dr. Călin Cosmin, dr. Ghionea Mihai