

Ghidul ESC 2014 pentru diagnosticul și tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice

Grupul de Lucru pentru Diagnosticul și Tratamentul Cardiomiopatiei Hipertrofice din cadrul Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Autorii/ Membrii grupului de lucru: Perry M. Elliott* (Președinte) (Marea Britanie) Aris Anastasakis (Grecia), Michael A. Borger (Germania), Martin Borggrefe (Germania), Franco Cecchi (Italia), Philippe Charron (Franța), Albert Alain Hagege (Franța), Antoine Lafont (Franța), Giuseppe Limongelli (Italia), Heiko Mahrholdt (Germania), William J. McKenna (Marea Britanie), Jens Mogensen (Danemarca), Petros Nihoyannopoulos (Marea Britanie), Stefano Nistri (Italia), Petronella G. Pieper (Olanda), Burkert Pieske (Austria), Claudio Rapezzi (Italia), Frans H. Rutten (Olanda), Christoph Tillmanns (Germania), Hugh Watkins (Marea Britanie).

Coautor: Constantinos O'Mahony (Marea Britanie).

Comisia ESC pentru elaborarea ghidurilor practice: Jose Luis Zamorano (Președinte) (Spania), Stephan Achenbach (Germania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Hector Bueno (Spania), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (Marea Britanie), Çetin Erol (Turcia), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania/Marea Britanie), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Cehia), Petros Nihoyannopoulos (Marea Britanie), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Norvegia), Juan Luis Tamargo (Spania), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Elveția).

Editori: David Hasdai (Israel) (coordonator), Piotr Ponikowski (Polonia) (coordonator), Stephan Achenbach (Germania), Fernando Alfonso (Spania), Cristina Basso (Italia), Nuno Miguel Cardim (Portugalia), Juan Ramón Gimeno (Spania), Stephane Heymans (Olanda), Per Johan Holm (Suedia), Andre Keren (Israel), Paulus Kirchhof (Germania/ Marea Britanie), Philippe Kolh (Belgia), Christos Lionis (Grecia), Claudio Muneretto (Italia), Silvia Priori (Italia), Maria Jesus Salvador (Spania), Christian Wolpert (Germania), Jose Luis Zamorano (Spania).

Traducere efectuată de către Oana Soare Ința, Luiza Maria Topliceanu, Oana Matei, Mihai Lazăr, sub coordonarea Grupului de Lucru de ecocardiografie și alte metode imagistice, Președinte Dr. Ruxandra Jurcuț, Secretar Dr. Cristian Mornos.

LISTA ABREVIERILOR ȘI A ACRONIMELOR

2D	bidimensional	FV	fibrilație ventriculară
99mTc-DPD	Technetium 99m -acidul – 3, 3- di- fosfono- 1, 2- propanoic	HAS- BLED	hipertensiune arterială, disfuncție he- patică/ renală, accident vascular cere- bral, istoric de sângerare sau predispo- ziție la sângerare, INR labil, vârstnicii (>65 de ani), consumul de alcool și medicamente
ACE	enzima de conversie a angiotensinei	Hs- cTnT	troponina T cardiacă înalt sensibilă
ACO	anticoagulante orale	HTS	secvențiere cu rezoluție ridicată
ACON	anticoagulante orale noi	HVS	hipertrofie ventriculară stângă
AL	lanțul ușor de amiloid	ICD	defibrilator cardiac implantabil
ARB	blocant al receptorului angiotensinei	ILR	monitor cardiac implantabil
AS	atriul stâng	INR	international normalized ratio
ASA	ablație septală cu alcool	IUD	dispozitiv intrauterin
ATTR	amiloidoza cu transtiretină	LAMP- 2	proteina 2 membranară asociată li- zozomilor
AV	atrioventricular	LEOPARD	lentigo, anomalii ECG, hipertelorism ocular, stenoză pulmonară, anomalii genitale, retard de creștere, surditate neurosenzorială
AVK	antagonist al vitaminei K	LGE	captare tardivă a gadoliniului
BiVAD	stimulator biventricular	LVAD	dispozitiv de asistare a ventriculului stâng
BNP	peptid natriuretic de tip B	LVOTO	obstrucție în tractul de ejecție al ven- triculului stâng
BPM	bătăi pe minut	MADIT- RIT	Multicenter Automatic Defibrillator Impantation Trial - Reduce Inappro- priate Therapy
BRS	bloc de ramură stângă	MAPK	protein kinaza mitogen activată
CCS	Societatea Canadiană de Cardiologie	MELAS	encefalomiopatie mitocondrială, acidoză lactică, episoade pseudoacci- dent vascular cerebral
CFC	cardio- facial- cutanat	MERFF	epilepsia mioclonica cu fibre roșii ru- goase
CHA2DS2- VASc	insuficiență cardiacă, congestivă, hi- pertensiune arterială, vârsta >= 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral, boală vasculară, vârsta între 65 și 74 de ani, sexul (feminin)	MRA	antagonistul receptorului mineralo- corticoid
CMH	cardiomiopatie hipertrofică	MSC	moarte subită cardiacă
CMR	imagistică, cardiacă radiomagnetică	MYBPC3	proteina C de legare a miozinei cardi- ace
CRT	terapie de resincronizare cardiacă	MYH7	lanțul greu 7 al beta- miozinei
CRT- D	terapie de resincronizare cardiacă- im- plant de defibrilator cardiac	MYL3	lanțul ușor 3 al miozinei
CRT- P	terapie de resincronizare cardiacă- im- plant de stimulator cardiac	NT- proBNP	capătul N terminal al propeptidului natriuretic de tip B
CT	computer tomografie	NYHA	New York Heart Association
ADN	acid dezoxiribonucleic	o. d.	omni die (zilnic)
E/ A	raportul undelor E și A (fluxul trans- mitral)	PC- CMR	rezonanță magnetică, cardiacă, cu substanță de contrast
E/ e'	raportul undelor E și e'	PDE5	fosfodiesteraza 5
EACTS	Asociația Europeană de Chirurgie To- racică	PET	tomografia computerizată cu emisie de pozitroni
ECG	electrocardiogramă		
EPS	studiul electrofiziologic		
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie		
ETE	ecocardiografie transesofagiană		
ETT	ecocardiografie transtoracică		
FA	fibrilație atrială		
FE	fracția de ejecție		
FDA	Organizația Americană a Medicamen- telor și Alimentelor		
FHL1	domeniul patru și jumătate al protei- nei LIM		

PRKAG2	subunitatea gamma- 2 a adenozin-monofosfat protein kinazei activate
RA	regurgitare aortică
SAM	mișcare sistolică anterioară
SRAA	sistemul renină- angiotensină- aldosteron
S- ICD	implant de defibrillator cardiac subcutanat
SPECT	tomografie computerizată cu emisie de fotoni
TBBI3	troponina I cardiacă
TNNT2	troponina T cardiacă
TPM1	tropomiozina I
TSV	tahicardie supraventriculară
TV	tahicardie ventriculară
TVNS	tahicardie ventriculară nesuținută
VD	ventriculul drept
VS	ventriculul stâng
WHO	Organizația Mondială a Sănătății

1. PREFAȚĂ

Ghidurile sintetizează și evaluează toate datele existente până în prezent, asupra unui anumit subiect, cu scopul de a ajuta medicii să ia cele mai bune decizii pentru un anumit pacient cu o anumită afecțiune, luând în considerare impactul asupra prognosticului, precum și raportul risc-beneficiu al diverselor proceduri diagnostice sau terapeutice. Ghidurile și recomandările ar trebui să ajute medicii să ia o anumită decizie în practica zilnică. Oricum, decizia finală în ceea ce privește procedurile diagnostice și terapeutice trebuie luată de către medicul curant, ținând cont de dorința pacientului.

Numeroase ghiduri au fost elaborate în ultimii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și de către alte organizații sau societăți înrudite. Datorită impactului asupra practicii clinice, criteriile riguroase de elaborare a ghidurilor au fost stabilite cu scopul de a se lua cele mai bune decizii pentru pacient. Recomandă-

riile pentru formularea și crearea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe pagina web a ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Ghidurile reprezintă poziția oficială a ESC pe un anumit subiect și sunt revizuite periodic.

Membrii grupurilor de lucru au fost selectați de către ESC din rândul profesioniștilor implicați în tratarea și diagnosticarea unei anumite patologii cardiace. Experții selectați au revizuit datele existente legate de abordarea (incluzând diagnosticul, tratamentul, prevenția și recuperarea) unei anumite patologii în conformitate cu politica emisă de Comitetul de Ghiduri Practice al ESC. O evaluare critică a practicilor diagnostice și terapeutice a fost făcută incluzând și estimarea raportului risc-beneficiu. Dacă datele sunt disponibile, sunt incluse și estimări privind prognosticul. Nivelul de evidență și clasa de recomandare ale unei anumite decizii terapeutice au fost cântărite și ierarhizate ținând cont de scale predefinite, așa cum rezultă în **Tabelele 1 și 2**.

Membrii grupurilor de lucru, precum și cei care revizuiesc documentul, au obligația să dea declarații cu privire la toate situațiile care ar putea fi percepute ca un real sau potențial conflict de interese. Aceste formulare au fost organizate într-un fișier ce poate fi găsit pe pagina web a ESC (<http://www.escardio.org/guidelines/>). Orice schimbare legată de conflictul de interese care apare în cursul perioadei de întocmire a ghidurilor trebuie notificată și revizuită de către ESC. Grupurile de lucru au avut întregul suport financiar de la ESC, fără nicio implicare a industriei de profil.

Comitetul ESC pentru ghidurile de practică supraveghează și coordonează realizarea noilor ghiduri de către grupurile de lucru. De asemenea, comitetul este responsabil pentru adeziunea la aceste ghiduri a Societăților Naționale ale țărilor membre. Ghidurile sunt supuse unor revizuri extensive ale Comitetului de Ghiduri Practice și ale experților din afară. După revizuri adecvate, sunt aprobate de toți experții grupurilor de lucru. Documentul finalizat este aprobat de Comitetul

Tabelul 1. Clase de recomandări

Clase de recomandări	Definiție	Formulare sugerată de folosire
Clasa I	Dovezi și/ sau acordul general că un anumit tratament sau procedură este benefic, util, eficient	Este recomandat/ Este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/ sau divergență de opinie privind utilitatea/eficiența unui tratament sau proceduri	
Clasa II a	Ponderele dovezilor/ opiniilor este în favoarea utilității/ eficienței	Ar trebui luat în considerare
Clasa II b	Utilitatea/ eficiența sunt mai puțin stabilite de dovezi/ opinii	Poate fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general că tratamentul sau procedura nu este util/ eficient și în unele cazuri poate fi dăunător	Nu este recomandat

Tabelul 2. Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date obținute din multiple studii clinice randomizate sau metaanalize
Nivel de evidență B	Date obținute dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii ample nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens al opiniilor experților și/ sau studii mici, studii retrospective sau registre

de Ghiduri Practice pentru a fi publicat în *European Heart Journal*. Acesta a fost realizat conform cunoștințelor științifice și medicale existente până în prezent.

Scopul ghidurilor nu implică numai integrarea celor mai recente cercetări, ci presupune și crearea de metode educaționale și implementarea programelor vizând recomandările. Pentru promovarea ghidurilor sunt publicate versiuni de buzunar, broșuri cu mesaje esențiale, rezumate pentru personalul auxiliar și variante electronice. Aceste versiuni sunt prescurtate și, de aceea, la nevoie, varianta completă poate fi consultată, aceasta fiind disponibilă și pe pagina de web a ESC. Societățile Naționale ale ESC sunt încurajate să susțină, traducă și să implementeze ghidurile ESC. Implementarea programelor este necesară pentru că s-a dovedit că prognosticul unei boli poate fi îmbunătățit de aplicarea corectă a recomandărilor.

Sunt necesare studii și registre pentru a verifica dacă practica zilnică este în conformitate cu recomandările ghidurilor, astfel închizând bucla dintre cercetare, întocmirea ghidurilor, răspândirea lor și înrădăcinarea în practica clinică.

Medicii sunt încurajați să ia în considerare ghidurile ESC în judecata clinică, precum și în elaborarea strategiilor preventive, diagnostice și terapeutice. Este responsabilitatea medicului să verifice regulile de utilizare a medicamentelor și a dispozitivelor medicale înainte de a le prescrie și utiliza.

2. INTRODUCERE

2.1 Definiție

Cardiomiopatiile sunt definite ca afecțiuni structurale și funcționale ale miocardului ventricular care nu sunt explicate de limitarea fluxului arterial coronarian sau de condiții anormale de umplere ventriculară¹. De-a lungul timpului, acest grup de afecțiuni a fost subdivizat în afecțiuni primare, în care cordul era singurul organ afectat, și secundare, în care cardiomiopia era manifestarea unei afecțiuni sistemice. Aceste ghiduri adoptă sistemul de clasificare propus recent de ESC, în care cardiomiopatiile sunt definite de criterii morfologice și funcționale specifice și apoi grupate în subtipuri familiale/genetice și non-familiale/non-genetice, indiferent de prezența sau absența unei afecțiuni cardiace.

Cardiomiopia hipertrofică (CMH) se caracterizează prin prezența hipertrofiei ventriculare stângi care nu poate fi explicată doar de anomalii de umplere ventriculară¹.

Această definiție se aplică deopotrivă copiilor și adulților și nu face referire la etiologie și nici la aspectul

histopatologic. Întrucât această abordare lărgiște scopul ghidurilor și le face recomandările mai complexe, se mulează cu practica medicală zilnică, îmbunătățind acuratețea diagnosticului și tratamentului.

2.2 Scopul ghidurilor

Spre deosebire de majoritatea bolilor cardiovasculare, pentru CMH există puține studii clinice randomizate, de tip control². De aceea, majoritatea recomandărilor se bazează pe studii observaționale de tip cohortă și pe consensul opiniilor experților. Scopul este de a oferi medicilor un algoritm diagnostic și terapeutic pentru pacienți, indiferent de vârstă și, pentru că majoritatea pacienților au o cauză genetică a bolii, ghidul orientează asupra consilierii familiale și acordă sfaturi asupra reproducerii și contracepției.

Adoptarea unei definiții pur histopatologice sugerează că numărul posibilelor etiologii este considerabil, în special în rândul copiilor. Dat fiind faptul că este nepractic să se elaboreze o listă cu toate cauzele posibile de CMH, ghidul se concentrează asupra celor mai comune subtipuri genetice și non-genetice și, în plus, face referiri asupra afecțiunilor mai puțin frecvente. De asemenea, schemele terapeutice abordează în linii mari managementul clasic și face referiri la afecțiunile rare, atunci când se impune.

3. EPIDEMIOLOGIE

Numeroase studii metodologice din America de Nord, Europa, Asia și Africa raportează o prevalență a hipertrofiei ventriculare stângi (neexplicată de alte condiții) de 0,02-0,23% în rândul adulților (Web Tabel 1)³⁻¹². Majoritatea arată o prevalență legată de vârstă, cu valori mult mai mici la pacienții diagnosticați sub vârsta de 25 de ani⁹. În registrele pediatrie, prevalența CMH în rândul copiilor este necunoscută, dar studii populaționale raportează o incidență de 0,3-0,5/100.000 de locuitori (Web Tabel 1)^{13,14}. Chiar dacă CMH recunoaște cel mai frecvent o transmitere autozomal dominantă (vezi capitolul 6: Teste genetice și screening familial), cele mai multe studii raportează o prevalență scăzută în rândul bărbaților (Web Tabel 6). Acest aspect rămâne neexplicat, dar se poate reflecta în strategiile de screening genetic și hormonal³⁻¹².

4. ETIOLOGIE

Pentru până la 60% dintre adolescenții și adulții cu CMH, modelul genetic recunoaște o transmitere autozomal dominantă cauzată de mutații ale genelor proteinelor sarcomerice¹⁵⁻¹⁹.

În 5% până la 10% din cazurile întâlnite în rândul adulților, boala este cauzată de alte afecțiuni genetice, incluzând boli metabolice și neuromusculare moștenite, anomalii cromozomiale și sindroame genetice (**Figura 1**, Tabelele Web 2 și 3)^{20,21}. Unii pacienți au afecțiuni non-genetice care mimează formele genetice, de exemplu amiloidoza senilă (TTR, AL)^{22,23}.

4.1 Mutații ale genelor proteinelor sarcomerice

Mutații ale genelor care codează lanțul greu 7 al β -miozinei (MYH7) și proteina C de legare a miozinei cardiace (MYBPC3) sunt responsabile de majoritatea cazurilor. Mutații mai puțin frecvente includ mutații ale genelor troponinelor I și T (TNNI3, TNNI2) lanțului $\alpha 1$ al tropomiozinei (TPM1) și lanțului ușor 3 al miozinei (MYL3). În general, pacienții cu o mutație a unei proteine sarcomerice au un debut al bolii mai precoce și înregistrează o prevalență familială mai ridicată, precum și un istoric de moarte subită cardiacă, decât cei fără mutații^{19,24}. De asemenea, aceștia tind să aibă o hipertrofie mai severă, disfuncție endotelială și fibroză miocardică²⁵. Câteva studii sugerează că unele mutații ale proteinelor sarcomerice sunt asociate cu un prognostic mai sever decât altele, dar aceste observații se bazează pe un număr restrâns de indivizi afectați, sunt uneori inconstante în studii și sunt limitate de raritatea mutațiilor individuale²⁶⁻³². Acest aspect ar trebui să se îmbunătățească pe măsură ce dovezi mai solide sunt strânse în bazele de date internaționale ale mutațiilor individuale, așa cum este ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>). Multiple mutații ale proteinelor sarcomerice sunt prezente în până la 5% dintre indivizi și tind să aibă o prezentare clinică mai precoce, cu un fenotip mai sever³³⁻³⁵.

4.2 Anomalii metabolice

Numeroase boli metabolice moștenite sunt asociate cu hipertrofie ventriculară stângă. Multe sunt transmise după un model autozomal recesiv, dar unele sunt X-linkate (**Figura 1**, Tabelul Web 3)²¹. Cele mai frecvente anomalii metabolice în rândul adulților cu CMH sunt boala Anderson-Fabri, cu o prevalență de 0,5-1% la pacienții cu vârsta mai mare de 35-40 de ani³⁶, și boala cauzată de mutații ale genei care codifică subunitatea $\gamma 2$ a adenzin monofosfat protein kinazei activate (PRKAG2), cu o prevalență de aproximativ 1%³⁷. Prevalența mutației proteinei 2 membranare lizozomale (LAMP-2), responsabilă de boala Danon, este de 0,7-2,7%³⁸. Deși rare, anomalii metabolice sunt responsabile de o proporție mai mare a CMH în rândul copiilor și adolescenților.

4.3 Cardiomiopatii mitocondriale

Anomaliile mitocondriale primare sunt cauzate de mutații în ADN-ul nuclear sau mitocondrial și sunt transmise după un model autozomal dominant, autozomal recesiv, X-linkat și pe cale maternă³⁹. Cele mai frecvente sunt acelea cauzate de mutații ale genelor care codează proteinele lanțului respirator (Web Tabelul 3)²¹. Prezentarea clinică a bolilor mitocondriale variază în funcție de vârsta instalării, severitatea și numărul organelor afectate.

4.4 Afecțiuni neuromusculare

Cu excepția ataxiei Friedreich^{40,41}, CMH este o manifestare rară a bolilor neuromusculare (**Figura 1**, Web Tabelul 3)²¹. Este raportată în unele distrofii musculare și unele miopatii scheletice congenitale (de exemplu, miopia nemalinică⁴² Web Tabelul 321) și în asocieri cu slăbiciunea musculară și contracturile musculare cauzate de mutații în domeniul 1 al genei FHL⁴³. Mutații ale genei desminei produc, de obicei, cardiomiopatii dilatative și restrictive, dar pot fi responsabile și de CMH și bloc atrioventricular⁴⁴.

4.5 Sindroame malformative

Câteva sindroame malformative sunt asociate cu CMH (Web Tabelul 3). Cele mai frecvente sunt acelea cauzate de mutații ale genelor care codează proteine ale căii Ras/Mitogen protein-kinazei activate, incluzând sindroamele Noonan⁴⁵, LEOPARD (lentigo, anomalii ECG, hipertelorism ocular, stenoza pulmonară, anomalii genitale, retard de creștere, surditate neurosenzorială)^{46,47} și Costello⁴⁸. Cele mai multe sunt diagnosticate în copilărie, dar unele forme mai ușoare (în special sindromul Noonan) scapă diagnosticării precoce și sunt identificate mai târziu.

4.6 Boli infiltrative/inflamația

Amiloidoza cardiacă se caracterizează printr-o îngroșare progresivă a miocardului ventriculilor drept și stâng, septului interatrial și valvelor atrioventriculare⁴⁹. Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL) și forma ereditară care implică transtiretina (TTR) pot afecta izolat doar cordul sau pot avea implicare multiviscerală, în timp ce amiloidoza cu transtiretină senilă afectează cu precădere cordul și tunelul carpian. Edemul miocardic și infiltratul celular din miocardita acută pot mima CMH, dar sunt un fenomen tranzitoriu, însoțit de alte elemente clinice și paraclinice sugestive pentru diagnostic^{50,51}.

4.7 Boli endocrine

Hipertrofia ventriculară tranzitorie este prezentă la copiii născuți din mame diabetice, chiar și după un bun control al valorilor glicemiei în timpul sarcinii⁵².

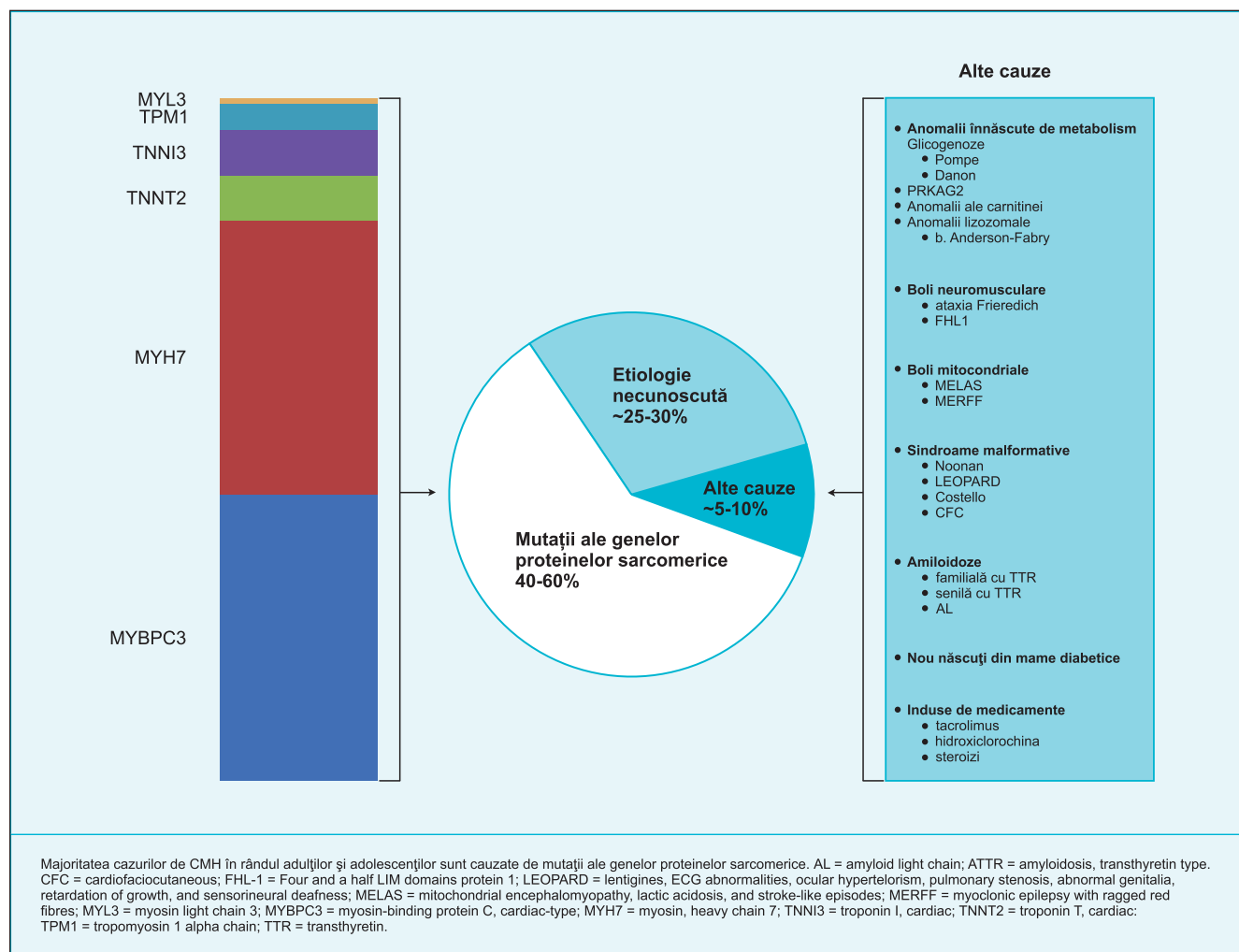


Figura 1. Etiologii posibile ale cardiomiopatiei hipertrofice.

În rândul adulților, hipertrofia ventriculară stângă se întâlnește în feocromocitom⁵³ și acromegalie⁵⁴; înlăturarea cauzei endocrine subiacente soldându-se cu regresia hipertrofiei.

4.8 Medicamente

Tratamentul cronic cu unele medicamente, incluzând steroidii anabolizanți, tacrolimusul și hidroxiclo-rochina, pot cauza hipertrofie ventriculară stângă ce depășește rareori 1,5 cm⁵⁵⁻⁵⁷.

5. DIAGNOSTIC

Diagnosticul de CMH se bazează pe identificarea hipertrofiei ventriculare stângi prin orice metodă imagistică, dar fenotipul bolii include, de asemenea, și identificarea fibrozei miocardice, anomaliile morfologice ale aparatului valvular mitral, anomaliile microcirculației coronariene și modificările electrocardiografice. Date fiind cauzele diverse ale bolii, identificarea hipertrofiei

ventriculare stângi care nu este explicată de anomaliile de umplere ventriculară ar trebui urmată de căutarea sistematică a cauzei subiacente. Pentru mulți pacienți, acest algoritm include teste speciale de laborator și, în unele situații, analize genetice.

5.1 Criterii de diagnostic

5.1.1 Adulți

La adulți, CMH se definește ca o hipertrofie ventriculară mai mare de 15 mm în unul sau mai multe segmente ale ventriculului stâng, hipertrofie măsurată prin orice metodă imagistică (ecocardiografie, imagistică prin rezonanță magnetică sau computer tomografie) - care nu este explicată doar de condițiile de umplere ventriculară.

Anomalii genetice și non-genetice se pot manifesta printr-o hipertrofie ventriculară mai puțin importantă (13-14 mm); în aceste cazuri, diagnosticul CMH necesită evaluarea altor elemente, incluzând istoricul fa-

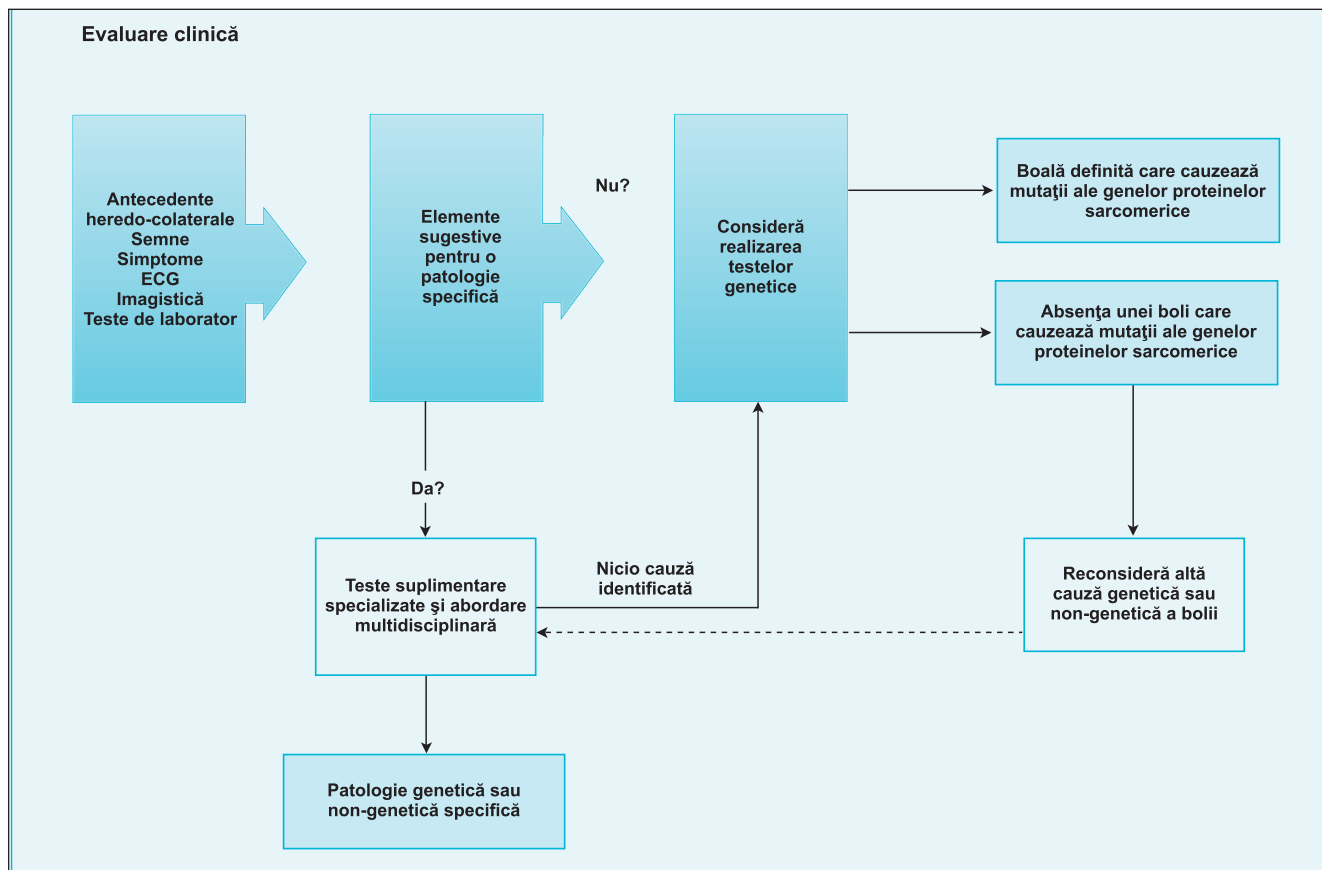


Figura 2. Algoritmul prescurtat de diagnostic al cardiomiopatiei hipertrofice.

mial, semne și simptome extracardiace, anomalii electrocardiografice, teste de laborator și tehnici de imagistică cardiacă variate.

Provocările comune de diagnostic includ:

- prezentarea pacientului într-un stadiu tardiv al bolii, cu un ventricul stâng dilatat și/sau hipokinetic, cu pereții subțiri (vezi secțiunea 8.2);
- hipertrofia fiziologică, cauzată de exercițiul fizic intens (vezi secțiunea 12.1);
- pacienții cu comorbidități (vezi secțiunea 12.2 despre hipertensiune și secțiunea 12.4 despre diagnosticul și tratamentul afecțiunilor valvulare);
- hipertrofia septală bazală izolată a pacienților vârstnici (vezi secțiunea 12.3).

5.1.2 Copii

Ca și la adulți, diagnosticul de CMH necesită prezența unei hipertrofii ventriculare stângi mai mari cu două deviații standard decât valoarea prezisă (scorul $Z > 2$, unde scorul Z se definește ca numărul deviațiilor standard de la valoarea medie în populație)⁵⁸.

5.1.3 Rude

Diagnosticul de CMH pentru rudele de gradul I ale pacienților cu CMH se bazează pe prezența unei hipertrofii ventriculare stângi neexplicate, mai mari de 13 mm în unul sau mai multe segmente ale ventriculului stâng, măsurate utilizând orice metodă imagistică (ecocardiografie, imagistică prin rezonanță magnetică sau computer tomografie).

În cadrul familiilor cu forme genetice de CMH, purtătorii mutațiilor pot avea anomalii morfologice care nu sunt diagnostice, asociate cu anomalii electrocardiografice. Chiar dacă specificitatea acestor anomalii este scăzută, în contextul unei afectări familiale, aceste anomalii pot reprezenta expresii precoce sau ușoare ale bolii, iar prezența caracteristicilor multiple crește acuratețea în prezicerea apariției bolii în populația genotipată⁵⁹⁻⁶¹. În general, prezența oricărei anomalii (de exemplu, anomalii Doppler și ale strainului miocardic, mișcare sistolică a valvei mitrale anterioare incompletă sau anomalii ale mușchilor papilari), în special în prezența unei electrocardiogramme anormale, crește probabilitatea existenței bolii la rude^{59,65,66}.

5.2 Istoric și examen clinic

Vârsta reprezintă unul din cele mai importante elemente de luat în considerare pentru a orienta etiologia posibilă a CMH. De exemplu, anomalii metabolice dobândite și sindroamele dismorfice congenitale sunt mult mai frecvente la nou născuți și copiii mici decât la adolescenți și adulți, pe când amiloidoza TTR apare mai degrabă la bărbații cu vârstă mai mare de 65 de ani.

Realizarea unui arbore genetic cu 3-4 generații ajută la confirmarea unei origini genetice a bolii și identifică alți membri care au risc crescut de a dezvolta boala. Elementele importante de notat în cadrul antecedentelor heredocolaterale sunt istoricul de moarte subită cardiacă, insuficiența cardiacă neexplicată, transplantul de cord, implantul de stimulare cardiacă sau defibrilatoare și dovezi ale bolilor sistemice (accident vascular cerebral la vârste tinere, slăbiciune musculară, disfuncție renală, diabet zaharat, surditate, etc). Analiza familială poate orienta modalitatea de transmitere genetică a bolii. Cele mai multe forme de CMH recunosc un model de transmitere autozomal dominant (Web Tabelul 2) și de aceea există indivizi afectați în fiecare generație, cu transmitere indiferent de sexul părintelui (inclusiv de la tată la fiu) și cu un risc de apariție a bolii de 50%. Transmiterea X linkată trebuie suspectată dacă bărbații sunt singurii afectați sau cel mai sever afectați și nu există transmitere de la tată la fiu. Transmiterea autozomal recesivă, cea mai rară modalitate de transmitere, este posibilă când niciun părinte nu este afectat

Simptom/ semn	Diagnostic
Dificultăți de învățare, retard mental	Boală mitocondrială Sindrom Noonan, LEOPARD/ Costello Boala Danon
Surditate neurosenzorială	Boală mitocondrială (în special asociată cu diabetul zaharat) Boala Anderson- Fabry Sindromul LEOPARD
Scăderea acuității vizuale	Boală mitocondrială (afectare retiniană, atrofie a nervului optic) Amiloidoza TTR (opacități vătoase ale vitrosului) Boala Danon (retinită pigmentară) Boala Anderson- Fabry (cataractă, opacități corneene)
Tulburări ale mersului	Ataxia Friedreich
Parestezii/ anomalii senzoriale/ durere neuropată	Amiloidoza Boala Anderson- Fabry
Sindromul de tunel carpian	Amiloidoza TTR (în special bilateral, interesând bărbații)
Slăbiciune musculară	Boală mitocondrială Boli de stocaj ale glicogenului Mutații FH1 Ataxia Friedreich
Ptoză palpebrală	Boli mitocondriale Sindromul Noonan, LEOPARD Distrofia miotonică
Lentigo/ pete café au lait	Sindromul Noonan, LEOPARD
Angiokeratoame, hipohidroză	Boala Anderson- Fabry

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Electrocardiograma standard cu 12 derivații este recomandată pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică suspicționată, pentru a ghida diagnosticul și a oferi indicii despre etiologia posibilă a bolii	I	B	61, 67, 68
Monitorizarea Holter ECG/ 48 h este recomandată pacienților de la evaluarea inițială, pentru a detecta aritmiile atriale și ventriculare	I	B	69- 73
ECG = electrocardiograma ^a Clasa de recomandare ^b Nivelul de evidență ^c Referința (e) care susține recomandările			

și aceștia sunt rude. Când doar femeile transmit boala copiilor indiferent de sex, trebuie luată în considerare o transmitere genetică datorată mutațiilor ADN- ului mitocondrial.

Mulți indivizi cu CMH sunt paucisimptomatici. În aceste situații, diagnosticul poate fi întâmplător sau stabilit în urma screeningului familial. Unii pacienți prezintă angină pectorală, dispnee, palpitații și sincope (vezi secțiunea 8: Evaluarea simptomelor). Anumite simptome pot orienta unele diagnostice specifice (**Tabelul 3**)⁶⁷. De asemenea, examenul clinic general poate oferi indicii la pacienții cu CMH din cadrul sindroamelor dismorfice sau metabolice. Paradoxal, examenul aparatului cardiovascular este deseori normal, dar, la pacienții cu obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng, anumite elemente pot fi identificate, incluzând o scădere rapidă a amplitudinii pulsului arterial și un suflu sistolic pe marginea stângă a sternului care iradiază spre marginea dreaptă a sternului și spre apex. Intensitatea suflului este crescută de manevre care reduc presarcina sau postsarcina ventriculului stâng, ca de exemplu ridicarea în ortostatism din poziția ghemuită și manevra Valsalva. Cei mai mulți pacienți cu obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng au semne de regurgitare mitrală.

5.3 Electrocardiograma de repaus

Electrocardiograma (ECG) cu 12 derivații poate fi normală la prezentare (6% din pacienți), dar de cele mai multe ori identifică semne ale hipertrofiei ventriculare stângi, anomalii ale segmentului ST și ale undei T precum și unda Q patologică⁶⁸. Când sunt coroborate cu rezultatele ecocardiografiei și imagisticii cardiace radiomagnetice, elementele care ar indica în mod normal ischemia miocardică sau infarctul miocardic, pot, dacă sunt raportate la vârsta pacientului și la modalitatea genetică de transmitere, să sugereze diagnosticul de CMH și să orienteze distribuția hipertrofiei și a cicatricii miocardice (**Tabelul 4**). Din acest motiv, ECG-ul este recomandată tuturor indivizilor cu CMH

Tabelul 4. Anomalii ale electrocardiografei sugestive pentru anumite diagnostice specifice	
Modificare	Comentariu
Interval PR scurt/ preexcitație	Preexcitația este un element comun al bolilor de stocaj (Pompe, PRKAG2 și Danon) și al bolilor mitocondriale (MELAS, MERFF). Un interval PR scurt în absența preexcitației este întâlnit în boala Anderson- Fabry.
Bloc atrioventricular	Întârzierea conducerii atrioventriculare este comună în bolile mitocondriale, unele boli de stocaj (boala Anderson- Fabry), amiloidoză, desminopatii și la pacienții cu mutații ale genei PRKAG2.
HVS marcată (indice Sokolow ≥ 50)	Voltaj crescut se întâlnește tipic în bolile de stocaj, cum sunt bolile Pompe și Danon, dar poate fi cauzat și doar de prezența preexcitației.
Voltaj QRS scăzut (sau voltaj normal, în ciuda hipertrofiei ventriculare stângi)	Voltaj scăzut al complexului QRS este rar la pacienții cu CMH în absența efuziunii pericardice, obezității și bolilor pulmonare (fiind limitat la pacienții aflați în stadiile finale ale bolii), dar se întâlnește în până la 50% din pacienții cu amiloidoză AL și în până la 20% din pacienții cu amiloidoză TTR. Diagnosticul diferențial între CMH și amiloidoza cardiacă este facilitat de măsurarea raportului dintre amplitudinea complexului QRS și grosimea peretelui ventriculului stâng.
Deviație axială dreaptă extremă („Nord- Vest“)	Întâlnită la pacienții cu sindrom Noonan, care au hipertrofie bazală severă, cu extindere în tractul de ejeție al ventriculului drept.
Inversia undei T cu amplitudine mare (>10 mm)	Inversia undei T cu amplitudine mare (>10 mm) în derivațiile precordiale și/sau infero-laterale sugerează afectarea apexului ventriculului stâng.
Anomalii ale undei Q (durata >40 ms și/sau $>25\%$ din amplitudinea undei R și/sau >3 mm în cel puțin două derivații concordante, cu excepția aVR)	Anomaliile ale undei Q în derivațiile infero-laterale, cu undă T pozitivă sunt asociate cu o distribuție asimetrică a HVS. Unda Q >40 ms se asociază cu arii de fibroză miocardică.
Supradenivelare a segmentului ST în derivațiile laterale	Unii pacienți cu hipertrofie apicală sau distală dezvoltă mici anevrisme apicale, uneori asociate cu cicatrici miocardice. Acestea pot fi detectate prin CMR, ventriculografie sau ecocardiografie cu substanță de contrast, fiind asociate uneori cu supradenivelări ale segmentului ST în derivațiile laterale.

unoscută sau suspicioasă, de la prima vizită medicală și trebuie repetată oricând apar modificări clinice la pacienții cu diagnostic cert. ECG-ul este un marker al bolii sensibil, dar nespecific în rândul rudelor⁶¹.

Frecvența de apariție a aritmiilor la monitorizarea Holter ECG este dependentă de vârsta pacientului. Tahicardia ventriculară nesustenută, cu o alură ventriculară cuprinsă între 120 și 200 b/min, apare la 25% din pacienții cu CMH^{69,70}. Aritmiile paroxistice supra-ventriculare apar la 38% din pacienții⁷⁰. Monitorizarea Holter ECG este recomandată de la evaluarea inițială, pentru a stabili riscul de moarte subită cardiacă (secțiunea 9.5: Moartea subită cardiacă) și de accident vascular cerebral (secțiunea 9.4: tahiaritmiile atriale).

5.4 Ecocardiografia

Ecocardiografia este elementul central de diagnostic și monitorizare al CMH. La cei mai mulți pacienți, hipertrofia interesează preferențial porțiunea bazală a septului interventricular, dar de cele mai multe ori se extinde la peretele lateral, septul interventricular posterior și la apexul ventriculului stâng⁷⁴. Datorită faptului că îngroșarea peretelui ventricular poate fi găsită la orice nivel (inclusiv la nivelul ventriculului drept), prezența, distribuția și severitatea hipertrofiei trebuie evaluată utilizând un protocol standard, cu secțiuni din mai multe incidente. Orientarea și alinierea corecte, în planuri ortogonale, sunt esențiale pentru a evita secțiunile oblice care supraestimează hipertrofia ventriculară. Estimarea hipertrofiei ventriculare stângi trebuie făcută la sfârșitul diastolei, de preferat în secțiuni de ax scurt. Măsurătorile efectuate în secțiunea parasternal ax lung, modul M, ar trebui evitate, pentru a preveni supraestimarea hipertrofiei septale în secțiunile oblice. Ar trebui

folosit un protocol standard de denumire a segmentelor miocardice⁷⁵.

5.4.1 Evaluarea hipertrofiei ventriculare stângi

Există numeroși indici ecocardiografici care oferă un scor semicantitativ al hipertrofiei ventriculare stângi, dar cel mai relevant parametru diagnostic este îngroșarea maximă a peretelui ventriculului stâng la orice nivel.

Pentru pacienții cu CMH diagnosticată sau suspicioasă, este esențial ca toate segmentele ventriculului stâng, de la bază spre apex, să fie examinate, asigurându-se că grosimea peretelui este măsurată la nivel mitral, medioventricular și apical^{74,76-80}.

Evaluarea corectă a hipertrofiei ventriculare stângi poate fi dificilă când aceasta interesează unul sau două segmente, în special la nivelul peretelui antero-lateral sau apical. În aceste situații, trebuie avut grijă cu angularea transductorului pentru a evita problemele legate de rezoluția laterală și scurtare. Într-un mod asemănător, pentru a detecta CMH apicală, este nevoie de multiple secțiuni apicale și parasternale. Dacă un segment nu este vizualizat corect, ar trebui luate în considerare ecocardiografia cu substanță de contrast și rezonanța magnetică cardiacă⁸¹.

5.4.2 Anomaliile aparatului valvular mitral și ale tractului de ejeție al ventriculului stâng

Aproximativ o treime din pacienți au mișcare sistolică anterioară (SAM) a valvei mitrale care e responsabilă de obstrucția tractului de ejeție al ventriculului stâng (LVOTO), în timp ce o treime au obstrucție manifestă în timpul manevrelor care schimbă condițiile de umplere și contractilitate ale ventriculului stâng (vezi 5.4.3: Evaluarea obstrucției latente)⁸²⁻⁸⁵. Alte elemente

morfologice care contribuie la LVOTO includ anomaliile mușchilor papilari (hipertrofie, deplasări anterioare sau mediale, inserție directă pe valva mitrală anterioară) și anomaliile ale valvelor mitrale, ca elongări sau îngroșări^{78,86-90}. Deși LVOTO dinamică este comună la pacienții cu CMH, aceasta apare și în alte condiții, precum calcificarea inelului mitral posterior, hipertensiunea arterială, hipovolemia și stările de hipercontractilitate.

Convențional, LVOTO este definită ca un gradient presional mai mare de 30 mmHg în tractul de ejecție al ventriculului stâng în repaus sau în timpul manevrelor de provocare. Un gradient mai mare de 50 mmHg este considerat a fi valoarea la care obstrucția devine hemodinamic semnificativă.

Când este identificat un gradient în cavitatea ventriculului stâng, este important să fie excluse obstrucțiile nelegate de SAM, incluzând membrana subaortică, anomaliile valvelor mitrale și obstrucția intracavitară, în special când se urmărește înlăturarea intervențională a obstrucției.

Ecocardiografia bidimensională și ecocardiografia Doppler sunt de obicei suficiente pentru a determina mecanismul și severitatea LVOTO, dar, când imaginea

transtoracică este slabă, ecocardiografia transesofagiană și tehnicile de imagistică radiomagnetică pot fi luate în considerare.

Mișcarea sistolică anterioară a valvei mitrale determină aproape invariabil coaptare anormală și regurgitare mitrală, care este în mod tipic mezo-telesistolică și cu jet orientat infero-lateral; măsurarea vitezei și momentul de apariție ale jetului de regurgitare mitrală ajută la diferențierea de turbulența cauzată de LVOTO. Regurgitarea mitrală cauzată de SAM este dinamică și variază în funcție de severitatea LVOTO^{78,91,92}.

Prezența unui jet de regurgitare mitrală central sau orientat anterior ar trebui să ridice suspiciunea unei cauze intrinseci legate de valva mitrală și să orienteze evaluarea ulterioară prin ecocardiografie transesofagiană.

5.4.3 Evaluarea obstrucției latente

Identificarea LVOTO este importantă pentru abordarea terapeutică și evaluarea riscului de moarte subită cardiacă (vezi secțiunea 9.5: Moartea subită cardiacă). Ecocardiografia 2D și Doppler în timpul manevrei Valsalva în decubit dorsal și în poziție semișezândă și apoi în ortostatism dacă nu există niciun gradient, este recomandată tuturor pacienților (**Figura 3**)^{78,93}.

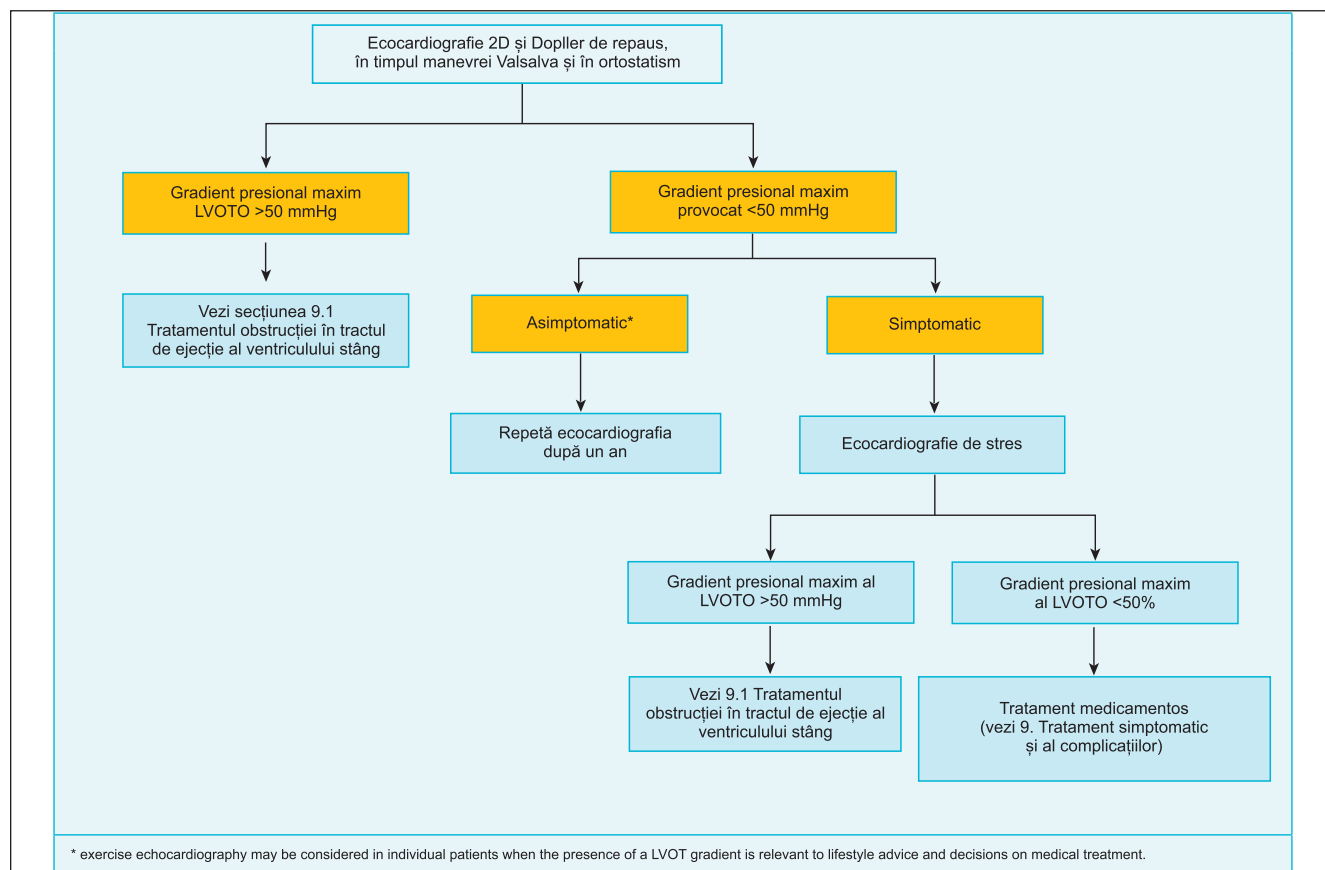


Figura 3. Algoritm de diagnostic și tratament al obstrucției în tractul de ejecție al ventriculului stâng.

Element	Afecțiune specifică de luat în considerare
Îngroșare a septului interatrial	Amiloidoză
Îngroșare a valvelor AV	Amiloidoză, boala Anderson- Fabry
Îngroșare a peretelui liber al VD	Amiloidoză, miocardită, boala Anderson- Fabry, sindrom Noonan și boli asociate
Efuziune pericardică ușoară spre moderată	Amiloidoză, miocardită
Aspect de sticlă mată al miocardului ventricular în ecocardiografia 2D	Amiloidoză
HVS concentrică	Glicogenoze, boala Anderson- Fabry, mutații PRKAG2
HVS concentrică extremă (îngroșare parietală >30 mm)	Boala Danon, boala Pompe
Hipokinezie globală a VS (cu sau fără dilatare a VS)	Boală mitocondrială, amiloidoză TTR, mutații PRKAG2, boala Danon, miocardită, CMH sarcomerică avansată, boala Anderson- Fabry
Obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului drept	Sindromul Noonan și afecțiunile asociate

Ecocardiografia de stres este recomandată pacienților simptomatici, la care manevrele anterioare nu au determinat apariția unui gradient presional mai mare de 50 mmHg. Ecocardiografia de stres cu dobutamină nu este recomandată, nefiind fiziologică și putând fi greu tolerată de către pacient. Într-un mod similar, utilizarea nitrăților nu reproduce fidel gradientele induse de exercițiul fizic și ar trebui rezervată pacienților care nu pot efectua proba de efort⁹⁴. Există anumite dovezi care arată că mărimea gradientului presional este mai mare postprandial decât în timpul perioadelor à jeun și instituirea tratamentului betablocant deseori reduce incidența și severitatea obstrucției în tractul de ejecție al ventriculului stâng apărută în timpul exercițiului fizic⁹⁵. Întrucât există puține date care să compare protocoalele ecocardiografiei de stres, fiecare laborator^{93,95-98} ar trebui să instituie și să valideze propriile protocoale.

Pentru pacienții asimptomatici, manevrele de provocare în clinostatism sunt utile pentru stratificarea riscului (vezi secțiunea 9.5: Moartea subită cardiacă),

dar ecocardiografia de stres în această situație ar trebui luată în considerare doar la pacienții la care obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng este relevantă pentru abordarea terapeutică.

Pentru pacienții asimptomatici ecocardiografia de efort poate fi efectuată dacă prezența gradientului în tractul de ejecție al ventriculului stâng influențează deciziile privind stilul de viață și tratamentul medical.

5.4.4 Dilatarea atriului stâng

Atriu stâng este deseori dilatat și dimensiunile acestuia oferă informații prețioase cu privire la prognosticul pacienților cu CMH^{72,73,99}. Deși cele mai multe studii publicate au folosit diametrul antero-posterior al atriului stâng¹⁰⁰, date similare au fost raportate și de studii care au utilizat volumul atriului stâng raportat la suprafața corporală^{101,102}. Etiologia dilatării atriului stâng este multifactorială, dar cele mai frecvente cauze sunt regurgitarea mitrală indusă de SAM și presiunile crescute de umplere ventriculară stângă.

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Tuturor pacienților cu CMH le este recomandată de la evaluarea inițială ecocardiografia 2D și Doppler, atât în repaus, cât și în timpul manevrei Valsalva efectuate în decubit dorsal și în poziție semiașezată, urmate de efectuarea acestora în ortostatism dacă nu apare niciun gradient presional	I	B	72-74, 76, 78, 82, 83, 99, 119-121
Este recomandată măsurarea prin ecocardiografie 2D, secțiunea ax scurt, a grosimii parietale maxime în timpul diastolei a tuturor segmentelor VS, de la bază la apex	I	C	74-80
O evaluare completă a funcției diastolice a VS este recomandată, incluzând evaluarea prin Doppler pulsat a fluxului transmitral, vitezele obținute prin Doppler tisular la nivelul inelului mitral, vitezele fluxului în venele pulmonare, presiunea arterială sistolică în artera pulmonară și măsurarea diametrului și volumului AS.	I	C	103-105
La pacienții simptomatici, cu un gradient presional maxim de repaus sau provocat în tractul de ejecție al VS <50 mmHg, este recomandată efectuarea ecocardiografiei 2D și Doppler în timpul exercițiului fizic, în decubit dorsal sau în poziție semiașezată, pentru a detecta LVOTO provocată sau regurgitarea mitrală indusă de exercițiul fizic.	I	B	84, 85, 93, 94
La pacienții asimptomatici, cu un gradient presional de repaus sau provocat în tractul de ejecție al VS <50 mmHg, ecocardiografia de stres 2D și Doppler în ortostatism, decubit dorsal sau poziție semiașezată poate fi luată în considerare când prezența gradientului în tractul de ejecție VS este relevantă pentru calitatea vieții și pentru luarea deciziilor terapeutice	IIb	C	84, 85, 93, 94
La pacienții cu imagini ecocardiografice nesatisfăcătoare și cu hipertrofie apicală a VS sau anevrism, ecocardiografia transtoracică cu substanță de contrast administrată intravenos ar trebui luată în considerare ca o alternativă la imagistică CMR	IIa	C	81
Ecocardiografia cu substanță de contrast administrată intracoronarian este recomandată tuturor pacienților care urmează a fi supuși ablației septale cu alcool.	I	B	111-113

2D = bidimensional, AS= atriu stâng, CMR = rezonanță magnetică cardiacă, LVOTO = obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng, VS = ventricul stâng

^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările
^d Prin manevra Valsalva, ortostatism sau nitrat oral

Recomandări pentru efectuarea ecocardiografiei transesofagiene (ETE)			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
ETE perioperatorie este recomandată pacienților supuși miectomiei septale, pentru a confirma mecanismul LVOTO, pentru a ghida strategia chirurgicală, pentru a evalua complicațiile postoperatorii și pentru a identifica obstrucția reziduală în tractul de ejecție al VS	I	C	114-118
ETE ar trebui luată în considerare la pacienții cu LVOTO al cărui mecanism este neclar sau când este necesară evaluarea aparatului valvular mitral înainte de o ablație septală sau când se suspicionează o regurgitare mitrală produsă prin anomalii valvulare intrinseci	IIa	C	114-117
ETE cu substanță de contrast administrată intracoronarian, la nivelul arterei septale incriminate, ar trebui luată în considerare pentru a ghida ablația septală cu alcool atunci când imaginea ecocardiografică transtoracică este slabă și nu oferă vizualizarea adecvată a substanței de contrast la nivelul miocardului	IIa	C	112

LVOTO = obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng; VS = ventricul stâng
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

5.4.5 Evaluarea disfuncției diastolice

De cele mai multe ori, pacienții cu CMH au disfuncție diastolică și cuantificarea presiunilor de umplere ale ventriculului stâng ajută la evaluarea simptomelor și la stadializarea bolii. Parametrii ecocardiografiei Doppler sunt mărimi sensibile ale disfuncției diastolice, dar sunt influențați de condițiile de umplere, frecvența cardiacă și vârstă, neexistând un singur parametru ecocardiografic diagnostic pentru disfuncția diastolică¹⁰³. Prin urmare, o evaluare complexă a funcției diastolice, incluzând evaluarea Doppler, vitezele din venele pulmonare, presiunea sistolică din artera pulmonară și dimensiunile atriului stâng, este recomandată ca evaluare de rutină a pacienților cu CMH¹⁰³. Pacienții cu un model restrictiv de umplere ventriculară stângă (un raport E/A >2, timpul de decelerare a undei E <150 ms) au un prognostic mai prost, în ciuda unei fracții de ejecție a ventriculului stâng păstrate^{104,105}. Datele despre presiunile de umplere ventriculară obținute prin metode ecocardiografice și studii invazive sunt contradictorii¹⁰⁶, însă unele studii arată corelații între un raport E/e' >12-15 și presiunea telediastolică a ventriculului stâng crescută, capacitatea de exercițiu fizic și prognostic^{107,108}.

5.4.6 Funcția sistolică

Funcția contractilă radială (exprimată prin fracția de ejecție sau fracția de scurtare) este în mod tipic normală sau crescută la pacienții cu CMH¹⁰⁹. Totuși, fracția de ejecție oferă o evaluare inadecvată a funcției sistolice a ventriculului stâng în prezența HVS. Vitezele miocardice longitudinale și parametrii de deformare (strainul și strainul radial), derivate din imagistica Doppler tisular sau tehnicile de speckle tracking, sunt de cele mai multe ori reduse, în ciuda unei fracții de ejecție păstrate și pot fi anormale înaintea dezvoltării hipertrofiei la rudele cu anomalii genetice. Deformarea miocardică longitudinală este tipic redusă la nivelul zonelor cu hipertrofie¹¹⁰.

5.4.7 Rolul ecocardiografiei în diagnosticul diferențial

Numeroase elemente ecocardiografice pot orienta diagnosticul⁶⁷. Hipertrofia concentrică este mai frecventă în anomaliile metabolice și infiltrative, iar hipertrofia biventriculară și LVOTO sunt mai frecvente în cadrul sindromului Noonan. Indicii care sugerează boli de stocaj sau infiltrative includ hiperecogenitatea sau granulația miocardului, efuziuni pericardice minore, îngroșarea septului interatrial, îngroșarea nodulară a valvei aortice și reducerea moderată a fracției de ejecție a ventriculului stâng, cu model restrictiv.

5.4.8 Ecocardiografia de contrast

Hipertrofia apicală poate fi omisă din cauza artefactelor. Slaba vizualizare a peretelui lateral al ventriculului stâng poate, de asemenea, să mascheze prezența hipertrofiei. În aceste situații, utilizarea intravenoasă a substanțelor de contrast poate delimita endocardul ventricular⁸¹.

Tuturor pacienților cărora li se efectuează ablație septală cu alcool, le este recomandată ecocardiografia cu substanță de contrast administrată intracoronarian (vezi secțiunea 9.1.3.2. Ablația septală cu alcool)¹¹¹⁻¹¹³.

5.4.9 Ecocardiografia transesofagiană

Ecocardiografia transesofagiană trebuie luată în considerare la pacienții cu fereastră transtoracică dificilă, ca o alternativă a rezonanței magnetice. Este cu precădere utilă pacienților cu LVOTO dacă mecanismul nu este clar, pentru a evalua aparatul valvular mitral înainte de o ablație septală și când mecanismul de apariție al regurgitării mitrale severe este suspectat a fi legat de anomalii intrinseci ale aparatului valvular mitral¹¹⁴⁻¹¹⁷. La pacienții care urmează a fi supuși unei miectomii septale, ecocardiografia transesofagiană perioperatorie ajută la ghidarea strategiei chirurgicale și la identificarea complicațiilor intraoperatorii (defect septal interventricular și regurgitare aortică), precum și la identificarea LVOTO restante¹¹⁶⁻¹¹⁸. Rareori, ecocardi-

grafia transesofagiană cu injectarea intracoronariană a substanței de contrast în artera septală incriminată este necesară pentru a ghida ablația septală cu alcool, atunci când fereastra transtoracică nu este suficientă pentru a delimita miocardul ventricular.

5.5 Imagistica prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) oferă câteva tehnici prin care se obțin informații despre morfologia cardiacă, funcția ventriculară și caracteristicile miocardului ventricular¹²³. Evaluarea prin această tehnică a pacienților cu CMH diagnosticată sau suspectată ar trebui făcută ținând cont de recomandările ESC (<http://www.escardio.org/communities/EACVI>) și ar trebui realizată și interpretată de echipe cu experiență în imagistica cardiacă și în evaluarea cardiomiopatiilor.

5.5.1 Evaluarea morfologiei și funcției ventriculare

CMR ar trebui luată în considerare la pacienții cu CMH de la evaluarea inițială, dacă resursele o permit.

La pacienții cu fereastră ecocardiografică bună, CMR oferă date similare despre morfologia și funcția ventriculară^{124,125}, fiind utilă în diagnosticarea pacienților cu fereastră ecocardiografică slabă sau când unele segmente ventriculare sunt greu vizualizabile, ca peretele antero-lateral, apexul ventriculului stâng și ventriculul drept^{126,127}. Ca în ecocardiografia 2D, supraestimarea hipertrofiei poate fi prezentă în secțiunile oblice (cu precădere cea din regiunile apicale) sau prin includerea structurilor paraseptale, cum sunt banda moderatoare sau falsele cordaje. Imagistica prin rezonanță magnetică este superioară ecocardiografiei transtoracice^{124,128} în măsurarea masei ventriculare stângi, însă masa ventriculară stângă se corelează slab cu îngroșarea parietală maximă și poate fi normală la pacienții cu hipertrofie asimetrică, mai ales când aceasta interesează mai puțin de două segmente ale ventriculului stâng^{124,128}. Imagistica radiomagnetică este superioară ecocardiografiei 2D în identificarea hipertrofiei antero-laterale și apicale, anevrismelor¹²⁹ și trombilor¹³⁰, și este mai sensibilă în detectarea semnelor subtile de boală, cum sunt criptele miocardice și anomaliile mușchilor papilari la pacienții cu mutații ale genelor proteinelor sarcomerice¹³¹⁻¹³³.

Cartografierea velocităților poate fi utilizată pentru a identifica viteza maximă a sângelui în tractul de ejecție al ventriculului stâng la pacienții cu LVOTO, dar alinierea corectă este consumatoare de timp și supusă erorilor. De aceea, ecocardiografia Doppler este metoda preferată de a cuantifica LVOTO. Similar, în timp ce velocitățile fluxului mitral și în venele pulmonare obți-

nute în timpul imagisticii radiomagnetice cu contrast oferă date reproductibile și corecte când sunt evaluate de experți, ecocardiografia este metoda de rutină de evaluare a funcției distolice în practica zilnică¹⁰³.

În cazurile selectate, când imaginile ecocardiografice sunt suboptimale, imagistica radiomagnetică este utilă în evaluarea pacienților înaintea miectomiei septale, cu precădere la pacienții cu obstrucție la mai multe nivele (la nivelul tractului de ejecție și medioventricular) și la pacienții cu anomalii ale tractului de ejecție al ventriculului drept. CMR poate, de asemenea, să cuantifice necroza indusă de ablația septală cu alcool, precum și localizarea cicatricii și regresia masei ventriculare stângi postprocedural^{134,135}.

5.5.2 Fibroza miocardică

Utilizând proprietățile magnetice intrinseci ale diferitelor țesuturi și distribuția substanțelor de contrast pe bază de gadolinu, CMR poate fi folosită pentru a detecta expansiunea interstițiului miocardic indusă de fibroză. Captarea tardivă a gadoliniului (LGE) este prezentă la 65% din pacienți (cu limite între 33 și 84%), tipic cu o distribuție neuniformă în zonele cu hipertrofie și la nivelul pereților anterior și posterior ai ventriculului drept¹³⁶. Captarea tardivă a gadoliniului (LGE) este neobișnuită în segmentele nehipertrofiate, cu excepția stadiilor avansate ale bolii¹³⁶. LGE este asociată cu creșterea rigidității miocardice și cu remodelarea ventriculară avansată, iar extensia LGE este un marker al anomaliilor de deplasare a pereților ventriculari.

Aprecierea LGE înaintea tratamentului invaziv al LVOTO poate fi utilă în alegerea celei mai bune abordări terapeutice, prin identificarea gradului de fibroză septală.

5.5.3 Captarea tardivă a gadoliniului și prognosticul

Relația dintre LGE și prognosticul pe termen lung a fost evaluată în șase studii¹³⁸⁻¹⁴³, patru dintre acestea fiind incluse într-o metaanaliză (Web Tabelul 4)¹⁴⁴. Toate studiile publicate sunt limitate de selecția și bazele de date, evaluarea incompletă a riscului, protocoale de scanare și cuantificare a LGE diferite. Datele obținute estimează o relație între LGE și mortalitatea cardiovasculară, insuficiența cardiacă și mortalitatea de orice cauză, dar sugerează o legătură scăzută cu moartea subită cardiacă¹⁴⁴. LGE este asociată cu prezența tahicardiei ventriculare nesuținute la monitorizarea Holter ECG¹⁴⁰⁻¹⁴².

Extinderea captării tardive a gadoliniului are oarecare utilitate în precizarea mortalității de cauză cardiovasculară, dar datele actuale nu susțin utilizarea aces-

Recomandări privind rezonanța magnetică cardiacă (CMR) în evaluarea cardiomiopatiei hipertrofice			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Este recomandat ca CMR să fie efectuată și interpretată de echipe experimentate în imagistica cardiacă și în evaluarea bolilor miocardice.	I	C	148, 149
În absența contraindicațiilor, CMR cu LGE este recomandată pacienților cu suspiciune de CMH care au ferestre ecocardiografice necorespunzătoare, pentru a confirma diagnosticul.	I	B	126, 127
În absența contraindicațiilor, CMR cu LGE ar trebui luată în considerare pentru a stabili cu certitudine diagnosticul de CMH, pentru a evalua anatomia cardiacă, funcția ventriculară și prezența și extinderea fibrozei miocardice.	IIa	B	124, 126, 127, 130, 136, 138-143
CMR cu LGE ar trebui luată în considerare la pacienții cu suspiciune de hipertrofie apicală sau anevrism.	IIa	C	127, 129
CMR cu LGE ar trebui luată în considerare la pacienții cu suspiciune de amiloidoză cardiacă.	IIa	C	22, 147
CMR cu LGE poate fi luată în considerare înaintea ablației septale cu alcool sau înaintea miectomiei, pentru a evalua extensia și distribuția hipertrofiei și fibrozei miocardice.	IIb	C	150, 151

LGE = captarea tardivă a gadoliniului
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

tei metode pentru estimarea riscului de moarte subită cardiacă.

5.5.4 Diagnosticul diferențial

Imagistica prin rezonanță magnetică poate rareori să diferențieze cauzele de CMH doar pe baza proprietăților radiomagnetice, dar distribuția și severitatea expansiunii spațiului interstițial pot, în anumite situații, să sugereze un diagnostic specific. Boala Anderson- Fabry se caracterizează printr-un semnal T1 redus și prezența LGE la nivelul peretelui postero-lateral^{145,146}. În amiloidoza cardiacă, există deseori LGE globală, subendocardică sau segmentară. Absența fibrozei poate ajuta la diferențierea CMH de cordul atleților, dar LGE poate fi absentă la pacienții cu CMH, în special la tineri și la cei cu forme ușoare de boală.

5.6 Imagistica nucleară și tomografia computerizată

Imagistica nucleară, incluzând tomografia cu emisie de pozitroni (PET), a fost folosită pentru a măsura fluxul sanguin și a detecta deficitul de perfuzie miocardică la pacienții cu CMH, dar rolul său în diagnosticul CMH este limitat¹⁵²⁻¹⁵⁵. Contribuția clinică majoră a acestei tehnici imagistice este identificarea amiloidozei cardiace TTR. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică transportoare sintetizată de către ficat și reprezintă proteina precursoră în amiloidoza senilă sistemică și amiloidoza TTR familială^{156,157}. Câteva studii au sugerat că fibrilele TTR au afinitate pentru 99mTc-

DPD (99m Technetium-acid 3,3-difosfono-1,2-propandicarboxilic), în timp ce nu există captare în cordul pacienților cu CMH cauzată de mutații ale genelor sarcomerice. De aceea, scintigrafia osoasă (ideal cu 99mTc-DPD) ar trebui luată în considerare la pacienții la care se suspicionează o amiloidoză TTR (vârsta > 65 de ani, istoric de sindrom de tunel carpian bilateral, antecedente heredocolaterale negative pentru CMH și elemente ECG și imagistice sugestive pentru amiloidoza cardiacă)¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

Rezoluția înaltă a tomografiei computerizate (CT) oferă delimitarea exactă a miocardului și definirea exactă a grosimii peretelui ventricular, a volumului cavității, a fracției de ejeție și a masei ventriculului stâng, care se corelează bine cu imagistica radiomagnetică, ecocardiografia și SPECT¹⁵⁹. CT-ul cardiac permite vizualizarea simultană a arterelor coronare și a valvelor cardiace și poate ajuta ghidarea cateterelor în timpul ablațiilor aritmiilor supraventriculare¹⁵⁹. Datele despre caracteristicile țesutului miocardic obținute în studii mici de tip cohortă sugerează că CT cu substanță de contrast poate fi utilă în detectarea fibrozei miocardice, studii viitoare fiind necesare^{160,161}. Tomografia computerizată cardiacă ar trebui luată în considerare la pacienții cu imagine ecocardiografică nesatisfăcătoare și la pacienții cu contraindicații pentru rezonanță magnetică¹⁵⁹.

5.7 Biopsia endomiocardică

Multe din formele genetice sau non- genetice de CMH au particularități histologice proprii, dar diag-

Recomandări pentru efectuarea scintigrafiei nucleare			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Scintigrafia osoasă (în special cea cu 99mTc-DPD) ar trebui luată în considerare la pacienții cu simptome, semne și teste neinvazive sugestive pentru amiloidoză TTR.	IIa	B	156- 158
CT cardiacă ar trebui luată în considerare la pacienții cu imagine ecocardiografică necorespunzătoare și contraindicații pentru rezonanță magnetică.	IIa	C	159

CT = tomografia computerizată, 99mTc-DPD- 99m Technetium-acid 3,3-difosfono-1,2-propandicarboxilic
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

Recomandări pentru efectuarea biopsiei endomiocardice			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Biopsia endomiocardică poate fi luată în considerare când rezultatele altor explorări clinice sugerează infiltrarea miocardică, inflamație sau boală de stocaj care nu pot fi confirmate prin alte mijloace	IIb	C	162, 163
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referința(e) care susține recomandările			

nosticul acestei patologii este clinic și se bazează pe teste neinvazive ca primă linie. Cum etiologia poate fi identificată prin examen clinic, studiul antecedentelor heredocolaterale, tehnici de imagistică neinvazive, probe de laborator și analize genetice, biopsia endomiocardică nu face parte din algoritmul clasic de diagnostic, dar poate fi luată în considerare atunci când se suspicionează infiltrare miocardică sau boli de stocaj, după ce s-au epuizat celelalte modalități diagnostice (inclusiv biopsii ale altor țesuturi mai accesibile)^{162,163}.

5.8 Teste de laborator

Testele de laborator efectuate de rutină ajută la identificarea condițiilor extracardiace responsabile de exacerbările disfuncției ventriculare (bolile tiroidei, insuficiența renală, diabetul zaharat) și disfuncțiile altor organe ce însoțesc decompensările funcției cardiace. Nivelele crescute ale peptidului natriuretic de tip B (BNP¹⁶⁴, NT-proBNP¹⁶⁵) și troponinei cardiace înalt sensibile (hs-cTnT) sunt asociate cu evenimentele cardiovasculare, insuficiență cardiacă și moarte. În ciuda valorilor comparabile ale hipertrofiei ventriculare stângi, valorile BNP sunt de 3-5 ori mai ridicate în rândul pacienților cu amiloidoză cardiacă decât în rândul celor cu CMH de altă etiologie.

Testele de laborator de primă intenție utilizate la copii sunt aceleași ca în rândul adulților și ar trebui să includă hemoleucograma, glicemia, enzimele cardiace

(creatin-kinaza, aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza și lactat dehidrogenaza), funcția renală și hepatică, pH-ul, ionograma sanguină și acidul uric. Urmând recomandările de specialitate, teste adiționale sunt adeseori necesare, incluzând măsurarea lactatului, piruvatului, amonemia, corpii cetonici, acizii grași liberi, profilul carnitinic, acizii organici urinari și aminoacizii.

6. TESTARE GENETICĂ ȘI SCREENING FAMILIAL

În majoritatea cazurilor, CMH este o afecțiune genetică autozomal-dominantă cu un risc de 50% de transmitere la urmași³⁴. Unele cazuri sunt explicate prin mutații *de novo*, dar aparent cazurile sporadice apar datorită penetranței incomplete la un părinte și mai puțin frecvent, transmiterii autozomal recesive. La pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic ale CMH, secvențierea genelor proteinelor sarcomerului identifică o afecțiune care provoacă mutație în până la 60% din cazuri^{30,167}. Probabilitatea de a găsi o mutație este maximă la pacienții cu afecțiuni familiale și minimă la pacienții vârstnici și si la cei cu manifestări atipice.

6.1 Consilierea genetică a probanzilor

Sfatul genetic este recomandat tuturor pacienților, atunci când CMH nu poate fi explicat numai printr-o cauză non-genetică¹⁶⁹⁻¹⁷³.

Tabelul 6. Teste de laborator recomandate pacienților cu CMH	
Testul	Comentariu
Hemoglobina	Anemia intensifică angina pectorală și dispneea și trebuie exclusă ori de câte ori apare o decompensare a bolii
Funcția renală	Funcția renală poate fi afectată la pacienții cu insuficiență cardiacă stângă Scăderea ratei filtrării glomerulare și proteinuria pot fi prezente în amiloidoză, boala Anderson- Fabry și boli mitocondriale
Transaminazele	Pot fi anormale la pacienții cu boli mitocondriale, boala Danon și defecte ale beta-oxidării
Creatinin- fosfokinaza	Poate fi crescută în boala Danon și în boli mitocondriale
Galactozidaza A leucocitară sau plasmatică (la bărbații peste 30 de ani)	Valori scăzute (sub 10% din valoarea normală) sau valori nedetectabile sunt întâlnite la bărbații cu boala Anderson- Fabry Valorile sunt de obicei în limite normale la femeile afectate de această boală, fiind necesare teste genetice pentru diagnosticul pozitiv
Analiza lanțurilor ușoare de imunoglobulină, imunofixarea serică și urinară și electroforeza proteinelor urinare	Ar trebui luate în considerare când se suspicionează o amiloidoză. Confirmarea diagnosticului necesită deseori examen histopatologic
Glicemia à jeun	Poate fi crescută în unele boli ale ADN-ului mitocondrial Poate fi scăzută în unele boli ale acizilor grași și ale carnitinei
Peptidul natriuretic de tip B și troponina T	Nivele ridicate ale BNP, NTproBNP și troponinei T sunt asociate cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare, insuficiență cardiacă și moarte
Teste ale funcției tiroidiene	Trebuie efectuate de la început și apoi la interval de șase luni pe perioada tratamentului cu amiodaronă
Lactatul plasmatic	Crescut la unii pacienți cu boli mitocondriale

BNP = peptid natriuretic cerebral; ADN = acid dezoxiribonucleic; GFR = rata filtrării glomerulare; NTproBNP = capătul amino- terminal al peptidului natriuretic cerebral.
^a Pseudo-deficiență poate fi observată în unele variante genetice, precum D313Y.

Recomandări privind consilierea genetică			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Consilierea genetică este recomandată pentru toți pacienții cu CMH când boala lor nu poate fi explicată numai prin cauze non-genetice, indiferent dacă vor fi utilizate sau nu teste clinice sau genetice pentru screening-ul membrilor familiei.	I	B	169-173
Consilierea genetică ar trebui să fie realizată de personal calificat antrenat pentru această sarcină specifică, care lucrează în cadrul unei echipe multidisciplinare de specialiști.	Ila	C	168-173
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referința(e) care susține recomandările			

Consilierea ar trebui să fie efectuată de către personal medical instruit, care lucrează în cadrul unei echipe multidisciplinare, pentru a ajuta pacienții să înțeleagă și să gestioneze implicațiile psihologice, sociale, profesionale, etice și juridice ale unei boli genetice¹⁶⁹⁻¹⁷³. Consilierea facilitează, de asemenea colectarea de informații de la alți membrii ai familiei, inclusiv simptome cardiace și non-cardiace și rapoarte de autopsie care pot fi utilizate pentru a construi un pedigree familial detaliat. Analiza pedigree-ului ajută la determinarea probabilității de afecțiune familială și a modului probabil de transmite și oferă indicii privind etiologia⁶⁷. Consecințele unui test pozitiv pentru pacient și rudele lui ar trebui să fie explicate, și ar trebui să fie furnizate pacienților informații privind grupurile de sprijin pentru pacienți și alte surse de informare, inclusiv site-uri web aprobate.

6.2 Metode de screening genetic molecular la probanzi

Practica genetică convențională utilizează analiza pedigree și evaluarea clinică pentru a viza testarea moleculară diagnosticului cel mai probabil. În prezent, tehnologiile de screening înalt selectiv (HTS), capabile de analiza integrală a genomului, la costuri și precizie similare metodelor de secvențiere convenționale, oferă o abordare alternativă care nu permite analize “a priori” cu privire la etiologia bolii¹⁷⁴⁻¹⁷⁵. Cu toate acestea, screening-ul unui număr mare de gene constă în identificarea mai multor variante genetice de bază non-sinonime rare sau cu semnificație necunoscută¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

O abordare intermediară este analiza unui pre-panou definit de gene relaționate cu CMH folosind HTS, dar beneficiul comparativ cu alte strategii rămâne să fie stabilit¹⁹. Indiferent de metoda de secvențiere folosită, analiza genetică ar trebui să includă genele proteinelor sarcomerice cel mai frecvent implicate (**Figura 1**; Tabel Web 2). La pacienții care au caracteristici sugestive unei boli genetice rare specifice (a se vedea secțiunea 5), ar trebui să se facă o investigație rațională a mutațiilor altor gene. Analiza mutațiilor trebuie să respecte principiile generale ale testelor genetice și testele diagnostice ar trebui să fie efectuate de către laboratoare certificate folosind metode validate de analiză genetică și de raportare¹⁶⁹⁻¹⁷³.

6.3 Indicații pentru testarea genetică a probanzilor

Grupul de lucru confirmă faptul că resursele limitate fac dificilă implementarea testării genetice în unele sisteme de asistență medicală. Cu toate acestea, identificarea mutațiilor genetice responsabile facilitează diagnosticul precoce pre-simptomatic la membrii ai familiei, supravegherea clinică și sfaturi de reproducere.

Din acest motiv, testarea genetică se recomandă la pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru HCM pentru a permite screeningul genetic în cascadă al rudelor.

Absența unor date solide privind un genotip - fenotip specific asociat semnifică faptul că impactul testării genetice asupra managementului clinic se limitează în mare parte la unele dintre cauzele genetice rare de CMH. Testarea genetică poate avea o valoare clinică limitată atunci când rudele de gradul I sunt indisponibile sau nu doresc să ia în considerare screening-ul bolii. Testarea genetică la persoanele cu un diagnostic clinic echivoc (ex. sportivi și hipertensivi), ar trebui să fie efectuată numai după evaluarea clinică și familială detaliată de echipe cu experiență în diagnosticul și managementul cardiomiopatiilor, întrucât lipsa unei mutații sarcomerice nu exclude CMH familială și variantele cu semnificație incertă sunt dificil de interpretat¹⁶⁸.

Analiza genetică a țesutului post-mortem sau a probelor ADN poate fi valoroasă în evaluarea rudelor supraviețuitoare, dar trebuie să fie interpretată prin prisma examenului detaliat post-mortem al cordului și în conformitate cu normele convenționale pentru atribuirea patogenității variantelor genetice^{181,182}.

6.4 Screening-ul genetic și molecular al rudelor

Cadrul legal privind informarea rudelor despre prezența unei potențiale patologii ereditare în familia lor variază considerabil în întreaga lume. În cele mai multe țări, probandul (de obicei prima persoană din familie în curs de a fi diagnosticată) și nu clinicianul, este cel care trebuie să informeze rudele și cel care le recrutează pentru screening în numele sistemului de sănătate¹⁸⁴. O scrisoare de informare este uneori acordată pacientului pentru a ajuta la acest proces¹⁸⁴. Deoarece majoritatea

Recomandări privind testarea genetică a probanzilor			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Testarea genetică este recomandată la pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru CMH, când ea permite cascada de screening genetic a rudelor lor.	I	B	24,175, 178-180
Se recomandă ca testarea genetică să se efectueze în laboratoarele de diagnostic certificate cu expertiză în interpretarea mutațiilor legate de cardiomiopatie.	I	C	168,172,183
În prezența simptomelor și semnelor de boală sugestive pentru anumite cauze de CMH, testarea genetică este recomandată pentru a confirma diagnosticul.	I	B	36-40, 43-46, 67
Testarea genetică la pacienții cu diagnostic borderlined de CMH ar trebui să fie efectuată numai după o evaluare detaliată de către echipele de specialitate.	IIa	C	168
Post-mortem, analiza genetică de țesut stocat sau ADN ar trebui să fie luat în considerare la pacienții decedați cu CMH confirmat histopatologic, pentru a permite screening-ul genetic cascadă al rudelor.	IIa	C	181,182
AND = acid dezoxiribonucleic ^a Clasa de recomandare ^b Nivelul de evidență ^c Referința (e) care susține recomandările ^d Borderline: grosimea peretelui ventricular stâng 12-13 mm la adulți; hipertrofie ventriculară stângă în prezența hipertensiunii arteriale, antrenament sportiv, valvulopatie.			

rudelor nu au simptome la screening-ul clinic inițial, este important ca acestora să le fie furnizate informații cu privire la consecințele diagnosticului privind asigurările de viață, pensii, ocupație, activități sportive, precum și eligibilitatea pentru adopție înainte de testare.

6.4.1 Familii cu mutații genetice definite cauzale cunoscute

Când o mutație genetică cauzală definită este identificată la un pacient, rudele sale ar trebui să fie în primul rând testate genetic, și apoi evaluate clinic în cazul în care se constată că sunt purtătorii aceleiași mutații (Figura 4).

Modele de decizie economică au comparat raportul cost-eficacitate al screening-ului molecular versus screening-ul clinic singur și au arătat că o combinație de teste genetice și clinice de screening identifică mai multe persoane la risc de a dezvolta boala și permite ca un număr mai mare de persoane să fie eliminate din urmărirea pe termen lung^{185,186}. Din acest motiv, testarea genetică în cascadă poate fi efectuată la toate rudele când o mutație definită este identificată la predecesor. Când mutația este absentă, rudele nu ar trebui evaluate în continuare, dar sfătuite să solicite reevaluare în cazul în care dezvoltă simptome sau dacă noi date clinice relevante apar în familie. O abordare diferită poate fi folosită la copii, care să ia în considerare problemele de consimțământ și implicațiile pe termen lung ale unui

test genetic pozitiv. În cazul în care este solicitată de părinți sau tutorețe legal, evaluarea clinică poate preceda sau poate înlocui evaluarea genetică, când se consideră că această abordare este în interesul copilului.

6.4.2 Familii fără mutații genetice definite cauzale cunoscute

Rudele adulte de gradul întâi ar trebui să beneficieze de screening clinic cu efectuarea de ECG și ecocardiografie, când testarea genetică nu este realizată probandului, sau atunci când analiza genetică nu reușește să identifice o mutație definită sau dezvăluie una sau mai multe variante genetice cu semnificație necunoscută (Figura 4)^{168,185,187,188}.

Important, fenomenul de penetranță legată de vârstă înseamnă că o evaluare clinică normală nu exclude posibilitatea de dezvoltare a bolii în viitor; prin urmare, rudele de gradul întâi ar trebui să beneficieze de evaluare repetată¹⁶⁸.

Frecvența de screening clinic în absența unui diagnostic genetic ar trebui să varieze în funcție de vârsta de debut și severitatea cardiomiopatiei din cadrul familiei (ex. apariția de morți subite multiple și precoce) și participarea activă la sporturi competitive. Pacienții care au caracteristici clinice non-diagnostice solide în concordanță cu debutul precoce al bolii ar trebui evaluați inițial la intervale de 6-12 luni și apoi mai rar, dacă nu

Recomandări privind testarea genetică și clinică a rudelor adulte			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Screeningul genetic în cascadă, după consilierea pre-test, este recomandat rudelor adulte de gradul I ale pacienților cu o mutație genetică cauzală definită.	I	B	24,175,178-180
Evaluarea clinică, utilizând ECG și ecocardiografie și urmărirea pe termen lung, este recomandată rudelor de gradul I care au aceeași mutație genetică cauzală definită ca probandul.	I	C	168
Rudele de gradul întâi care nu au aceeași mutație definită cauzală de boală ca și cea a probandului ar trebui să fie excluse de la următoarele reevaluări, dar sfătuite să solicite reevaluare în cazul în care dezvoltă simptome sau când noi date clinice relevante apar în familie.	IIa	B	34,185,186,189
Când nu este identificată o mutație certă la proband sau testarea genetică nu este efectuată, evaluarea clinică cu ECG și ecocardiografie ar trebui să fie luate în considerare la rude adulte de gradul întâi și repetată la fiecare 2-5 ani (sau 6-12 luni dacă sunt prezente anomalii non-diagnostice).	IIa	C	168,185,187,188
ECG = electrocardiograma ^a Clasa de recomandare ^b Nivelul de evidență ^c Referința (e) care susține recomandările ^d Proband = de regulă, primul membru al familiei care este diagnosticat cu afecțiunea.			

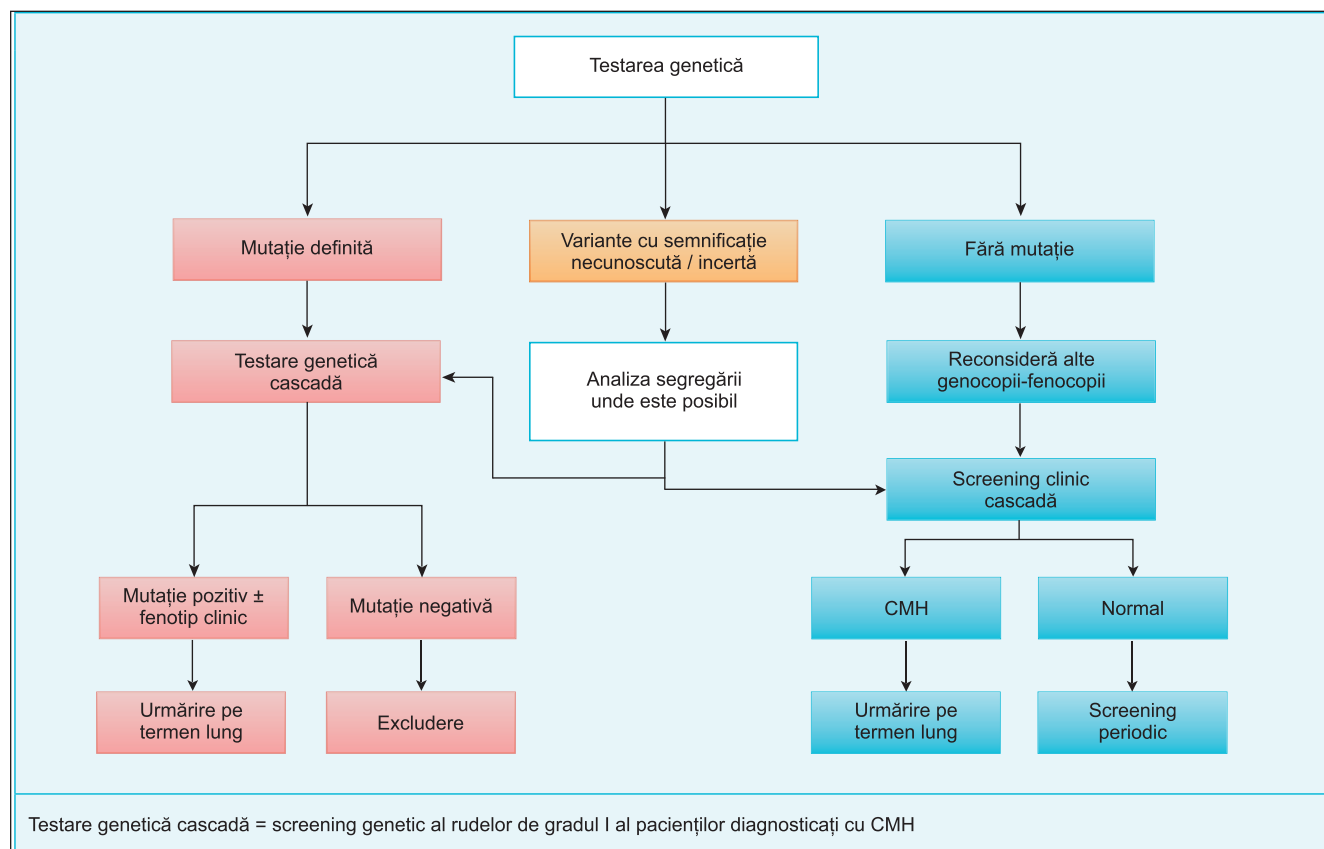


Figura 4. Schema logică de screening genetic și clinic al probanzilor și rudelor.

există nici o progresie. Toate rudele care prezintă noi simptome cardiovasculare ar trebui reevaluate imediat.

6.5 Screening-ul clinic și genetic la copii

Testele clinice și genetice ale copiilor ar trebui să fie ghidate de cele mai bune interese ale fiecărui copil,

în conformitate cu standardele internaționale pentru bună practică. Beneficiile potențiale ale screening-ului în copilărie includ reducerea incertitudinii și anxietății, sprijin psihologic, posibilitatea de a face planuri de viață realiste și orientate clinic, supraveghere. Prejudiciul

Recomandări privind screening-ul genetic și clinic la copii			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Copiii pacienților cu o mutație genetică cauzală definită ar trebui să fie luați în considerare pentru testare genetică predictivă - consiliere familială pre-test - atunci când sunt în vârstă de 10 ani sau mai mult și acest lucru ar trebui să fie efectuat în conformitate cu standardele internaționale pentru testarea genetică la copii.	IIa	C	168, 190, 192
La rudele de gradul I ale copilului în vârstă de 10 ani sau mai mult, în care statusul genetic este necunoscut, evaluarea clinică prin ECG și ecocardiografie ar trebui să fie luată în considerare la fiecare 1-2 ani la vârsta cuprinsă între 10 și 20 de ani, și apoi la fiecare 2-5 ani.	IIa	C	168
La cererea părintelui (părinților) sau reprezentantului legal (reprezentaților legali), evaluarea clinică cu ECG și ecocardiografie poate preceda sau înlocui evaluarea genetică după consiliere de către medici cu experiență și când este considerată a urmări cele mai bune interese ale copilului.	IIa	C	
Atunci când există un istoric familial de afecțiuni maligne în copilărie sau boală cu debut precoce sau când copiii au simptome cardiace sau sunt implicați în activități care implică efort fizic deosebit, testarea clinică sau genetică înainte de vârsta de 10 ani a copiilor care sunt rude de gradul întâi, pot fi luate în considerare.	IIb	C	168
ECG = electrocardiogramă ^a Clasa de recomandare ^b Nivelul de evidență ^c Referința (e) care susține recomandările			

Recomandări privind urmărirea purtătorilor mutației fără fenotip specific			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La purtătorii unei mutații definite care nu au nicio dovadă de expresie a bolii, activitatea sportivă poate fi permisă după evaluarea mutației de bază, a tipului de activitate sportivă și a rezultatelor evaluărilor cardiace regulate și repetate.	IIb	C	202
^a Clasa de recomandare ^b Nivelul de evidență ^c Referința (e) care susține recomandările			

potențial include ambiguitate ridicată în cazul în care un anumit fenotip nu poate fi anticipat, modificarea imaginii de sine, denaturarea percepției copilului de către părinți și alți adulți responsabili asemenea profesorilor, anxietate și vinovăție și proiecte de asigurări de viață compromise.

Principiul de bază este că un test clinic sau genetic la un copil ar trebui să aibă un impact asupra managementului, stilului de viață și screening-ului clinic ulterior.

Date clinice prospective cu privire la copiii cu boli cauzate de mutații genetice ale proteinelor sarcomerului sunt limitate, dar cele mai bune dovezi sugerează că evenimentele importante clinic la copii asimptomatici sunt rare înainte de pubertate¹⁸⁹. Opinia consens a comisiei de elaborare a acestui ghid este că screening-ul clinic și /sau genetic ar trebui să fie luat în considerare de la vârsta de 10 ani. Testele clinice sau genetice la o vârstă mai tânără pot fi adecvate în familiile cu afecțiuni cu debut precoce (ex. tulburări ale căii MAPK, tulburări moștenite de metabolism sau mai multe mutații sarcomerice), atunci când există un istoric familial de afecțiuni maligne în copilărie și atunci când copiii au simptome cardiace sau sunt implicați în activități fizice deosebite.

6.6 Monitorizarea purtătorilor mutației fără un fenotip specific

Studiile preliminare sugerează că nu există reacții psihologice adverse majore asociate cu screening-ul genetic și clinic pe termen lung la copiii și adulții cu risc de dezvoltare a bolii, atunci când acestea sunt gestionate în centre specializate¹⁸⁹. Există foarte puține date privind istoria naturală a persoanelor purtătoare a unor mutații cauzatoare de boală fără un fenotip specific, dar studiile recente sugerează o evoluție clinică benignă pentru majoritatea purtătorilor de mutație asimptomatici. Semnificația clinică a anomaliilor morfologice și funcționale ușoare este incertă, dar probabil minoră în cele mai multe cazuri¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Moartea subită cardiacă este rară în absența hipertrofiei cardiace și este limitată în cea mai mare parte la raportări izolate ale pacienților cu mutații ale genelor troponinei T^{27,28,197,198}. Studiile

transversale sugerează creșteri ale penetranței legate de vârstă^{30,189,199-201}, ceea ce înseamnă că o parte din purtătorii asimptomatici ai mutației vor dezvolta cardiomiopatie ulterior. Astfel, evaluarea preventivă pe termen lung a purtătorilor sănătoși ai mutației este recomandată. Purtătorilor mutației fără expresie a bolii pe ECG sau ecocardiografie, care doresc să participe la sporturi competitive, ar trebui să le fie oferite informații individuale de bază, ținând cont de cadrul legal local, tipul mutației și de tipul de activitate sportivă.

6.7 Testarea genetică preimplantare și prenatală

(A se vedea, de asemenea, secțiunea 11.4)

Diagnosticul genetic prenatal poate fi realizat la începutul sarcinii utilizând biopsia de vilozități coriale sau amniocenteza, dar procedura nu este legală în unele țări europene și este restricționată la boli grave și incurabile în alte țări. Având în vedere variabilitatea considerabilă în expresia fenotipică a CMH și istoria ei naturală adesea benignă, diagnosticul genetic prenatal a CMH va fi rareori adecvat^{168,203}. Opțiuni alternative ale diagnosticului prenatal pot fi discutate, cum ar fi adoptarea, inseminarea artificială folosind gameți donați și diagnosticul genetic preimplantare¹⁶⁸.

Utilizarea ecocardiografiei fetale pentru diagnosticul precoce al bolii nu este recomandată, deoarece probabilitatea de expresie cardiacă la făt este extrem de scăzută, cu excepția unor tulburări metabolice.

7. RECOMANDĂRI DE ÎNGRIJIRE

Cardiomiopatia hipertrofica este un termen “umbrelă” care cuprinde un spectru divers și complex de tulburări genetice și dobândite. În consecință, diagnosticul și tratamentul pacienților cu CMH necesită o serie de abilități și competențe. În unele sisteme de sănătate, un model “hub and spoke”- în care servicii specializate sunt concentrate într-un număr mic de facilități centrale, cu mai puține aspecte de îngrijire de specialitate oferite de serviciile secției cardiologie - poate fi cel mai eficient mod de a oferi gama necesară de competențe^{148,204}. În alte sisteme, o abordare mai puțin centralizată poate fi mai practică. Oricare ar fi mo-

Recomandări cu privire la efectuarea îngrijirii			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă ca persoanele care au un diagnostic incert, simptome severe sau risc crescut de complicații legate de boală, să fie adresate unor echipe specializate pentru investigare și management ulterior.	I	C	148,149
Indiferent de statusul simptomatic, supravegherea clinică periodică a pacienților și după caz, a rudelor de gradul întâi este recomandată.	I	C	168
În toate cazurile de CMH, medicii ar trebui să ia în considerare evaluarea pacienților în centre cu echipe multidisciplinare, cu expertiză în diagnosticul, genetica, stratificarea riscului și managementul bolilor miocardului.	Ila	C	148,149
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referința (e) care susține recomandările			

delul utilizat, toți pacienții și familiile lor ar trebui să fie gestionați în conformitate cu aceleași standarde internaționale convenite.

Deși nu este de competența acestui grup de lucru de a descrie în detaliu sistemele de îngrijire pentru pacienții cu CMH, aderarea la un standard de îngrijire este esențială dacă recomandările acestor ghiduri vor fi puse în aplicare în mod eficient.

7.1 Educație și formare

O dată cu avansarea cunoștințelor și o mai mare sensibilizare a opiniei publice la afecțiunile cardiace genetice, cererea de servicii de specialitate în cardiomiopatie va crește. Societățile naționale și furnizorii de servicii medicale ar trebui să se asigure că există o forță de muncă cu abilitățile necesare pentru a îndeplini această nevoie, și să ofere resurse educaționale suficiente pentru a îmbunătăți și a menține competențele pentru toate grupurile profesionale implicate în îngrijirea pacienților cu CMH. Societățile naționale și internaționale ar trebui să dezvolte, de asemenea, registre și rețele de îngrijire pentru pacienții cu cardiomiopatie.

8. EVALUAREA SIMPTOMELOR

Majoritatea persoanelor cu CMH sunt asimptomatice și au o durată de viață normală, dar unele dezvoltă simptome, adesea după mulți ani de la apariția semnelor ECG sau ecocardiografice de HVS. La sugari, simptomele și semnele de insuficiență cardiacă includ tahipnee, hrănire precară, transpirații excesive și deficit de creștere. Copii mai mari, adolescenții și adulții acuză oboseală și dispnee, precum și dureri toracice, palpitații și sincopă. Ecocardiografia 2D și Doppler periodică și monitorizarea ECG ambulatorie sunt de obicei suficiente pentru a determina cauza cea mai probabilă a simptomelor. Evaluarea LVOTO prezentată în secțiunea 5.4 ar trebui să fie parte a evaluării de rutină a tuturor pacienților simptomatici.

8.1 Durerea toracică

Mulți pacienți acuză dureri toracice în repaus sau la efort. De asemenea, durerea poate fi precipitată de mese mari sau alcool^{205,207}. Cauzele de durere toracică includ ischemia miocardică datorată disfuncției microvasculare, creșterea stressului parietal al VS și LVOTO. Anomaliile coronariene congenitale, inclusiv punțile miocardice la nivelul arterei descendente anterioare sau boala coronariană aterosclerotică, pot fi, de asemenea, responsabile²⁰⁸. Comprımarea sistolică a vaselor epicardice și intramurale este foarte frecventă, dar nu are, de obicei, importanță clinică²⁰⁹⁻²¹¹.

Anomaliile ECG staționare și o prevalență ridicată a anomaliilor de perfuzie la imagistica nucleară și CMR arată că aceste tehnici sunt de utilizare limitată în diferențierea bolii coronariene obstructive de alte cauze de durere toracică și în determinarea probabilitate pre-test de boală coronariană la pacienții cu CMH²¹²⁻²¹⁷. Pacienții cu angina de efort tipică ar trebui să fie luați în considerare pentru angiografie coronariană sau angio-CT de artere coronare pe baza simptomelor, vârstei, sexului și factorilor de risc aterosclerotic, conform Ghidurilor ESC existente^{159,218}.

Angiografia coronariană este recomandată la supraviețuitorii adulți ai stopului cardiac, la pacienții cu aritmie ventriculară susținută și la pacienții simptomatici cu proceduri de revascularizare coronariană precedentă²¹⁹. Coronarografia invazivă sau CT ar trebui să fie considerate înainte de terapia de ablație septală la toți pacienții în vârstă de 40 ani sau mai mult, indiferent de prezența anginei tipice.

8.2 Insuficiența cardiacă

Simptomele de insuficiență cardiacă cronică sunt frecvente, dar profilul clinic de insuficiență cardiacă avansată variază între pacienți. În unele cazuri, insuficiența cardiacă este asociată cu disfuncție diastolică cu conservarea FE și dimensiuni mici ale VS; în altele, simptomele sunt cauzate de disfuncția sistolică a ven-

Recomandări privind angiografia coronariană			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Angiografia coronariană invazivă este recomandată supraviețuitorilor adulți ai unui stop cardiac, la pacienții cu tahiaritmii ventriculare susținute și la pacienții cu angină pectorală stabilă severă (CCS>3).	I	C	219
Angiogramă coronariană sau angiografia coronariană CT ar trebui să fie luate în considerare la pacienții cu durere toracică tipică de efort (CCS clasa <3), care au probabilitate pre-test intermediară de boală coronariană aterosclerotică, pe baza vârstei, sexului și factorilor de risc pentru ateroscleroză, sau au revascularizare coronariană în antecedente.	IIa	C	158,218
La toți pacienții în vârstă de 40 ani sau mai mult, angiogramă coronariană sau angio-CT coronarian trebuie luate în considerare înainte de terapie de ablație septală, indiferent de prezența durerilor toracice tipice de efort.	IIa	C	220,221

CT = computer tomografie, CCS = Societatea Cardiovasculară Canadiană
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

Recomandări privind studiile hemodinamice invazive			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Cateterismul cardiac - pentru a evalua funcția cardiacă dreaptă și stângă și rezistența arterială pulmonară se recomandă la pacienții candidați la transplant cardiac sau suport circulator mecanic.	I	B	227,229
La pacienții simptomatici cu imagistică cardiacă non-invazivă neconcludentă, cateterismul cardiac stâng și drept poate fi considerat, pentru a evalua severitatea LVOTO și a măsura presiunile de umplere ale VS.	IIb	C	230

LVOTO = obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng, VS = ventricul stâng
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

Recomandări privind testul de efort cardiopulmonar			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Testul de efort cardiopulmonar, cu măsurarea simultană a gazelor respiratorii, se recomandă la pacienții sever simptomatici cu disfuncție sistolică și / sau diastolică VS în curs de evaluare pentru transplant cardiac sau suport mecanic.	I	B	233,238
Indiferent de simptome, testul de efort cardiopulmonar cu măsurarea simultană a gazelor respiratorii (sau testul de efort standard la covorul rulant sau bicicletă ergometrică când acesta este indisponibil) ar trebui să fie considerat pentru a evalua severitatea și mecanismul intoleranței la efort și răspunsul tensiunii arteriale sistolice la efort.	IIa	B	233,235-237
Testul de efort cardiopulmonar, cu măsurarea simultană a gazelor respiratorii (sau testul de efort standard la covorul rulant sau bicicletă ergometrică când acesta este indisponibil), trebuie luat în considerare la pacienții simptomatici în curs de efectuare a ablației septale cu alcool și miectomiei septale pentru a determina gradul de severitate al limitării efortului.	IIa	C	233-235

VS = ventricul stâng
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

triculului stâng sau LVOTO (cu sau fără insuficiență mitrală)²²². Fibrilația atrială poate complica oricare dintre aceste cazuri și poate exacerba simptomele²²³. Recunoașterea fiziopatologiei heterogene de insuficiență cardiacă în CMH este importantă, deoarece influențează managementul.

La majoritatea pacienților, există un proces îndelungat de remodelare cardiacă progresivă, caracterizat prin fibroză miocardică și subțierea peretelui^{222,224,225}. În primele etape ale acestui proces, pacienții sunt adesea asimptomatici, iar indicii convenționali non-invazivi de performanță cardiacă sunt în limite normale. Pe măsură ce boala progresează, există un declin al funcției diastolice și sistolice a VS, asociat cu dilatare VS ușoară până la moderată, scăderea grosimii VS și o scădere a FE VS (uneori denumit "burnt-out" sau fază de dilatare hipokinetică) sau disfuncție diastolică VS severă, asociată cu dilatarea atrială marcată cu dilatarea ușoară sau fără dilatarea VS (fenotipul "restrictiv")²²². Regurgitarea mitrală și tricuspidiană și hipertensiunea pulmonară moderată până la severă sunt adesea prezente în aceste stadii avansate²²⁶.

Prezentarea cu insuficiență cardiacă acută este mai puțin frecventă, dar aceasta poate fi precipitată de aritmii [FIA, tahicardie supraventriculară (TSV) sau tahicardie ventriculară susținută (TV)], regurgitare mitrală acută (ex. ruptură de cordaj sau endocardita infecțioasă), ischemia miocardică și infarctul miocardic și comorbidități (ex. anemie sau hipertiroidism).

8.2.1 Studii hemodinamice invazive

Imagistica cardiacă non-invazivă a înlocuit în mare măsură cateterismul cardiac în evaluarea de rutină a funcției cardiace. Măsurători invazive ale presiunilor intracardiace pot fi adecvate atunci când imagistica cardiacă non-invazivă este insuficientă pentru a evalua severitatea LVOTO și atunci când se planifică o terapie invazivă (ex. tratamentul afecțiunii cardiace) și transplantul cardiac²²⁷.

8.2.2 Testul de efort cardiopulmonar

Când se realizează în laboratoare cu experiență, testul de efort cardiopulmonar, cu măsurarea simultană a gazelor respiratorii, oferă informații obiective despre severitatea limitării funcționale și mecanismele sale. Acesta poate fi de ajutor în diferențierea CMH de hipertrofia ventriculară fiziologică la sportivi și poate furniza indicii de diagnostic, cum ar fi o reducere disproporționată în consumul de oxigen de vârf și prag anaerob scăzut la pacienții cu tulburări metabolice^{231,232}. Când facilitățile sunt disponibile, testul de efort cardiopulmonar, cu măsurarea simultană de gaze respiratorii, trebuie luat în considerare la evaluarea clinică inițială, atunci când pacienții raportează o modificare a simptomelor, și când se dorește reducerea invazivă a gradientului în tractul de ejecție al VS²³³⁻²³⁵. Testul de efort cardiopulmonar este recomandat la toți pacienții candidați pentru transplantul cardiac²²⁷.

Când testul de efort cardiopulmonar nu este disponibil, banda de alergare convențională sau bicicleta ergometrică, cu electrocardiografie simultană, pot fi

Recomandări privind investigarea sincopelor			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
ECG 12 derivații, testul de efort în poziție verticală, ecocardiografia 2D și Doppler de repaus și de efort, monitorizarea ECG 48 h ambulatorie sunt recomandate la pacienții cu sincopă inexplicabilă, pentru a identifica cauza simptomelor.	I	C	243
Un ILR ar trebui să fie luat în considerare la pacienții cu episoade recurente de sincopă inexplicabilă, care sunt la risc scăzut de MSC.	IIa	C	243,250

2D = bidimensional, ECG = electrocardiograma, ILR = loop - recorder implantabil, MSC = moarte subită cardiacă.
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

folosite ca o alternativă. Indiferent de metoda de testare la efort, măsurarea tensiunii arteriale în timpul exercițiului este recomandată, folosind un tensiometru standard pentru a determina modificarea tensiunii arteriale sistolice, pentru a furniza informații privind prognosticul (vezi 9.5: moartea subită cardiacă)^{236,237}.

8.3 Sincopa

Cauzele sincopelor în CMH includ hipovolemie, bloc atrioventricular total²³⁹, disfuncție de nod sinusal²³⁹, tahicardia ventriculară susținută, LVOTO²⁴⁰ și reflexe vasculare anormale^{237,241,242}. Ocazional aritmiile atriale cu răspuns ventricular rapid pot precipita sincopa, în special la persoanele cu funcție atrială conservată și presiuni de umplere mari²²³. Pot fi mai multe cauze de sincopă la pacienții cu CMH, inclusiv comorbidități cum ar fi epilepsia și diabetul²⁴³.

Sincopa după ortostatismul prelungit într-un mediu cald, sau în timpul statusului de absorbție postprandială, este sugestiv de sincopă mediată neural (reflex), în special atunci când este asociată cu greață și vărsături. Sincopa în timpul efortului, sau imediat după palpații sau dureri toracice, sugerează un mecanism cardiac²⁴³. Obstrucția provocată⁸⁵ ar trebui exclusă atunci când pacienții prezintă sincopă recurentă la efort în circumstanțe similare - de exemplu, atunci când urcă rapid scările. Aritmiile ventriculare sunt o cauză rară de sincopă, și ar trebui să fie suspectate după un episod neașteptat, mai ales atunci când aceasta are loc în repaus sau la efort minim.

Deoarece sincopa non - vasovagală inexplicabilă este un factor de risc pentru moartea subită cardiacă^{99,244-248} în special atunci când apare la pacienții tineri, la o scurtă perioadă de la prima evaluare⁹⁹, tratamentul cu un defibrilator cardiac implantabil profilactic (ICD) poate

fi adecvat la pacienții cu alte caracteristici care indică un risc ridicat de moarte subită, chiar dacă mecanismul sincopelor este nedeterminat la sfârșitul evaluării complete. Faptul că sincopa poate fi cauzată de alte mecanisme în afara aritmiilor ventriculare înseamnă că pacienții pot rămâne cu risc de sincopă recurentă după implantarea ICD.

Pacienții cu sincopă trebuie să efectueze ECG cu 12 derivații standard, test de efort în poziție verticală și monitorizare ECG ambulatorie/48 h și, dacă sunt identificate bradiaritmii, acestea ar trebui să fie tratate în conformitate cu Ghidurile ESC actuale de stimulare cardiacă²⁴⁹. Ecocardiografia trebuie luată în considerare, în special la pacienții cu sincopă posturală sau la efort, pentru a detecta LVOTO provocată⁸⁵.

Pentru pacienții cu episoade recurente de sincopă inexplicabile, care sunt la risc scăzut de MSC, un loop recorder implantabil (ILR) trebuie luat în considerare^{249,250}. Există puține date privind testul mesei înclinate la pacienții cu CMH, dar o rată mare de teste pozitive la pacienții fără antecedente de sincopă sugerează că nu este util de rutină, cu excepția cazului în care există alte caracteristici pentru a sugera un mecanism auto-nom^{243,251,252}.

8.4 Palpitațiile

Mulți pacienți se plâng de palpații^{165,246}, cauzate de contracții cardiace simptomatice și ectopie ventriculară. Un episod susținut de palpații care durează mai mult de câteva minute este adesea cauzat de aritmie supraventriculară. La pacienții cu palpații frecvente, monitorizarea ECG ambulatorie 48 h ar trebui să fie efectuată^{250,253}. În cazul în care nu este identificată o cauză, un ILR poate fi considerat²⁵⁰.

Recomandări privind palpitațiile			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Pentru pacienții cu palpații frecvente sau susținute, monitorizarea ECG ambulatorie 48h este recomandată, pentru a identifica cauza probabilă.	I	C	250,253
Un ILR poate fi luat în considerare pentru pacienții cu palpații frecvente, în care nici o cauză nu este identificată la monitorizarea ECG prelungită.	IIb	C	250

ECG = electrocardiograma, ILR = loop-recorder implantabil
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

Recomandări privind testarea electrofiziologică			
Recomandări	Clasă	Nivel	Ref. c
Studiul electrofiziologic invaziv se recomandă la pacienții cu tahicardie supraventriculară persistentă sau recurentă (flutter atrial, tahicardie atrială, tahicardie atrioventriculară prin reintrare nodală, tahicardii mediate prin fascicule accesorii atrioventriculare documentate) și la pacienții cu pre-excitație ventriculară, în vederea identificării și tratării unui substrat prin ablație.	I	C	249,254, 255
Studiul electrofiziologic invaziv poate fi luat în considerare la pacienții selectați cu tahicardii ventriculare simptomatice, monomorfe, susținute (>30s), pentru identificarea și tratarea unui substrat al aritmiei.	IIb	C	256,257
Studiul electrofiziologic invaziv cu stimulare ventriculară programată nu este recomandat pentru stratificarea riscului de moarte subită cardiacă.	III	C	
^a Clasa de recomandare ^b Nivelul de evidență ^c Referința (e) care susține recomandările			

8.5 Rolul testării electrofiziologice

Utilizarea de rutină de studii electrofiziologice (EPS), la pacienții cu sincopă și simptome sugestive de aritmie nu se recomandă. EPS este indicat la pacienții cu tahicardie supraventriculară persistentă sau recurentă (flutter atrial, tahicardie atrială, tahicardie atrioventriculară prin reintrare nodală, tahicardii mediate prin fascicule accesorii atrioventriculare) și la pacienții care au dovezi sugestive de boala sinoatrială sau bloc atrioventricular de la alte teste non-invazive^{249,254}. Studiile electrofiziologice sunt de asemenea indicate atunci când pacienții au pre-excitație ventriculară, pentru identificarea și tratarea unui substrat ce poate fi ablat²⁵⁵. EPS invazive pot fi luate în considerare la pacienții selectați cu tahicardii ventriculare simptomatice, monomorfe, susținute (>30s), pentru identificarea și tratarea unui substrat al aritmiei ce poate fi ablat^{256,257}.

9. MANAGEMENTUL SIMPTOMELOR ȘI COMPLICAȚIILOR

În absența studiilor mari randomizate², tratamentul farmacologic este administrat pe o bază empirică pentru a îmbunătăți capacitatea funcțională, a reduce simptomele și pentru a preveni progresia bolii. La pacienții simptomatici cu LVOTO, scopul este de a îmbunătăți simptomele prin utilizarea de medicamente, chirurgie, ablație cu alcool sau stimulare cardiacă. Terapia pacienților simptomatici fără LVOTO se concentrează pe managementul aritmiei, reducerea presiunilor de umplere ale VS, precum și tratamentul anginei. Pacienții cu disfuncție sistolică și diastolică progresivă a VS, refractară

la terapia medicală pot fi candidați pentru transplant cardiac.

9.1 Obstrucția în tractul de eiecție a ventriculului stâng (LVOTO)

Prin convenție, LVOTO este definit ca un gradient Doppler maxim instantaneu în tractul de eiecție al VS ≥ 30 mmHg, dar pragul de tratament invaziv este de obicei considerat a fi ≥ 50 mmHg.

Majoritatea pacienților cu un gradient maxim de repaus sau provocat în tractul de eiecție al VS < 50 mmHg ar trebui să fie gestionate în conformitate cu recomandările pentru CMH non-obstructiv, dar într-un număr foarte mic de cazuri selectate cu gradient în tractul de eiecție al VS între 30 și 50 mmHg și nici o altă cauză evidentă a simptomelor, reducerea invazivă a gradientului poate fi luată în considerare, recunoscând că datele referitoare la acest grup lipsesc.

9.1.1 Măsurile generale

Toți pacienții cu LVOTO trebuie să evite deshidratarea și consumul excesiv de alcool, iar pierderea în greutate ar trebui să fie încurajată. Vasodilatatoarele arteriale și venoase, inclusiv nitrații și inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5, pot exacerba LVOTO și ar trebui evitați dacă este posibil (a se vedea, de asemenea, gestionarea hipertensiunii arteriale, punctul 12.2)²⁵⁸. Fibrilația atrială nou diagnosticată sau insuficient controlată poate exacerba simptomele cauzate de LVOTO și ar trebui să fie gestionată prin conversia imediată la ritm sinusal sau controlul frecvenței ventriculare²²³. Digoxinul ar trebui evitat la pacienții cu LVOTO din cauza efectelor inotrop pozitive²⁵⁹.

Recomandări privind tratamentul obstrucției în tractul de eiecție al ventriculului stâng: măsuri generale			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Vasodilatatoarele arteriale și venoase, inclusiv nitrați și inhibitorii ai fosfodiesterazei, trebuie evitate dacă este posibil, la pacienții cu LVOTO în repaus sau provocat.	IIa	C	258,260
Conversia la ritm sinusal sau controlul adecvat al frecvenței ventriculare ar trebui să fie considerate înainte de evaluarea terapiilor invazive la pacienții cu fibrilație atrială nou diagnosticată sau insuficient controlată.	IIa	C	261,262
Digoxinul nu este recomandat la pacienții cu LVOTO în repaus sau provocat.	III	C	259
LVOTO = obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng ^a Clasa de recomandare ^b Nivelul de evidență ^c Referința (e) care susține recomandările			

9.1.2 Terapia medicamentoasă

Prin consens, pacienții cu LVOTO simptomatici sunt tratați inițial cu β -blocante non-vasodilatatoare titrate până la doza maximă tolerată, dar sunt foarte puține studii care compară β -blocantele individual. Studiile mici și mai ales cele retrospective sugerează că propranolol oral poate aboli sau reduce LVOTO de repaus și provocat și poate să ofere beneficii simptomatice²⁶³⁻²⁶⁵. Un studiu a arătat îmbunătățirea toleranței la efort și suprimarea aritmiilor supraventriculare și ventriculare la pacienții tratați cu sotalol²⁶⁶.

În cazul în care β -blocantele sunt ineficiente, disopiramida (atunci când este disponibilă), crescută treptat până la o doză maximă tolerată (de obicei 400-600 mg/zi), poate fi adăugată²⁶⁷⁻²⁶⁸. Acest antiaritmie de clasa IA poate aboli gradientul bazal în tractul de eiecție al VS și poate îmbunătăți toleranța la efort și capacitatea funcțională, fără efecte proaritmice sau risc crescut de moarte subită cardiacă^{267,268}.

Efectele adverse anticolinergice care limitează creșterea dozei includ senzația de ochi și gură uscate, ezitare sau retenție urinară și constipație^{267,268}. Intervalul QTc trebuie să fie monitorizat în timpul titrării dozei și se recomandă reducerea dozei în cazul în care depășește 480 ms. Disopiramida trebuie evitată la pacienții cu glaucom, la bărbații cu prostatism și la pacienții care utilizează alte medicamente care prelungesc intervalul QT, cum ar fi amiodarona și sotalol. Disopiramida poate fi utilizată în combinație cu verapamil²⁶⁸. Disopiramida trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu FIA sau predispuși la FIA, la care creșterea conducerii AV indusă de medicamente poate crește frecvența ventriculară.

Verapamilul (doza inițială de 40 mg de trei ori pe zi până la maxim 480 mg pe zi) poate fi utilizat atunci când β -blocantele sunt contraindicate sau ineficiente, dar este necesară monitorizarea atentă la pacienții cu obstrucție severă (≥ 100 mmHg) sau presiune sistolică ridicată în artera pulmonară, deoarece poate provoca edem pulmonar²⁶⁹. Pe termen scurt, administrarea orală poate crește capacitatea de efort, poate ameliora simptomele și poate crește sau normaliza umplerea diastolică a VS, fără alterarea funcției sistolice ventriculare²⁷⁰⁻²⁷³. Rezultate similare au fost demonstrate pentru diltiazem (doza inițială de 60 mg de trei ori pe zi până la maxim 360 mg zilnic)²⁷⁴ și acesta ar trebui să fie luat în considerare la pacienții care prezintă intoleranță sau care au contraindicații pentru β -blocante și verapamil. Nifedipina și alte antagoniste de calciu dihidropiridinice nu sunt recomandate pentru tratamentul LVOTO^{275,276}.

Doze mici de diuretice de ansă sau diuretice tiazidice pot fi utilizate cu precauție pentru ameliorarea dispneei asociate cu LVOTO, dar este important să se evite hipovolemia.

Beta-blocantele ar trebui să fie luate în considerare la nou-născuți și copii cu LVOTO, iar datele limitate cu privire la verapamil sugerează că acesta poate fi utilizat în condiții de siguranță și la copii²⁷². Nu există date care să permită efectuarea unor recomandări specifice pentru terapia cu disopiramida la copii. Terapia medicală poate fi luată în considerare la adolescenții și adulții asimptomatici sau ușor simptomatici care au LVOTO în repaus sau provocat și dilatare atrială stângă.

Rareori, pacienții cu LVOTO severă provocată pot prezenta hipotensiune și edem pulmonar care imită ischemia miocardică acută. Recunoașterea acestui aspect este important, deoarece utilizarea vasodilatatoarelor și medicamentelor inotrop pozitive în acest context poate pune viața în pericol. Tratamentul ar trebui să cuprindă β -blocante și vasoconstrictoare (ex. fenilepinefrina, metaraminol și noradrenalina) administrate oral sau i.v.

9.1.3 Tratamentul invaziv al obstrucției în tractul de eiecție al ventriculului stâng

Nu există date care să susțină utilizarea unor proceduri invazive pentru a reduce obstrucția în tractul de eiecție al VS la pacienții asimptomatici, indiferent de severitatea acesteia.

Tratamentul invaziv pentru a reduce LVOTO ar trebui să fie luat în considerare la pacienții cu un gradient LVOTO ≥ 50 mmHg, simptome moderate până la severe (Clasa Funcțională *New York Heart Association* (NYHA) III-IV) și / sau sincopă de efort recurentă în ciuda terapiei în doza maximă tolerată. În unele centre, tratamentul invaziv este, de asemenea, luat în considerare la pacienții cu simptome ușoare (Clasa NYHA II) care au un gradient maxim în repaus sau provocat (exercițiu fizic sau Valsalva) ≥ 50 mmHg și regurgitare mitrală aferentă SAM moderată până la severă, FIA, sau dilatarea atrială stângă moderată până la severă, dar există puține date care susțin această ipoteză²⁷⁷.

9.1.3.1 Tratamentul chirurgical

Procedura chirurgicală cel mai frecvent utilizată pentru a trata LVOTO este miectomia septală ventriculară (procedură Morrow), în care un canal dreptunghiular, care se extinde distal dincolo de punctul de contact septal al valvei mitrale, este creat la baza septului sub valva aortică²⁷⁸. Acesta desființează sau reduce în mod substanțial gradientul în tractul de eiecție al VS în peste 90% din cazuri, reduce regurgitarea mitrală

Recomandări cu privire la tratamentul medical al LVOTO			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
β-blocante non-vasodilatatoare, titate până la doza maximă tolerată, se recomandă ca terapie de primă linie pentru a îmbunătăți simptomele la pacienții cu LVOTO în repaus sau provocat ^d .	I	B	263,265, 267,268
Verapamil, titrat până la doza maximă tolerată, se recomandă pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții cu LVOTO în repaus sau provocat ^d , care nu tolerează sau au contraindicații la β-blocante.	I	B	268,270-274
Disopiramida, titrată până la doza maximă tolerată, este recomandată în plus față de un β-blocant (sau, în cazul în care acest lucru nu este posibil, cu verapamil) pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu LVOTO în repaus sau provocat ^d .	I	B	267,268
Disopiramida, titrată până la doza maximă tolerată, ar putea fi considerată ca monoterapie pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții cu LVOTO în repaus sau provocat ^d , cu precauție la pacienții cu FIA sau care sunt predispuși la FIA, în care aceasta poate crește rata de răspuns ventricular.	IIb	C	267
β-blocante sau verapamil pot fi luate în considerare la copiii și adulții asimptomatici cu LVOTO în repaus sau provocat ^d , pentru reducerea presiunilor ventriculului stâng.	IIb	C	272
Doze mici de diuretice de ansă sau tiazidice pot fi utilizate cu prudență în LVOTO simptomatică, pentru a îmbunătăți dispneea de efort.	IIb	C	
Diltiazem, titrat până la doza maximă tolerată, ar trebui să fie luat în considerare la pacienții simptomatici cu LVOTO în repaus sau provocat ^d , care prezintă intoleranță sau au contraindicații la β-blocante și verapamil, pentru ameliorarea simptomelor.	IIa	C	274
β-blocante și vasoconstrictoare în administrare orală sau i.v. ar trebui să fie luate în considerare la pacienții cu LVOTO provocată severă, care se prezintă cu hipotensiune arterială și edem pulmonar.	IIa	C	260

FIA = fibrilație atrială, LVOTO = obstrucție în tractul de ejeție al ventriculului stâng.
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările
^d Provocare cu manevra Valsalva, exercițiu fizic în poziție verticală sau nitrați oral administrați celor care nu pot efectua efort fizic.
^e Intervalul QTc trebuie monitorizat în timpul titrării dozei de disopiramida și doza trebuie redusă în cazul în care depășește 480 ms.

asociată SAM și îmbunătățește capacitatea de efort și simptomele. Pe termen lung, beneficiul simptomatic se realizează la 70-80% dintre pacienții cu o supraviețuire pe termen lung comparabilă cu cea a populației generale²⁷⁹⁻²⁸⁷. Determinanții preoperatori de rezultat bun pe termen lung sunt vârsta <50 ani, dimensiunea atriului stâng <46 mm, absența fibrilației atriale și sexul masculin²⁸⁷.

Principalele complicații chirurgicale sunt blocul AV, defectul septal ventricular și regurgitarea aortică (RA), dar acestea sunt rare în centre cu experiență, folosind intraoperator ghidarea prin ecocardiografie transesofagiană^{286,288,289}. Atunci când există obstrucție medioventriculară concomitentă, miectomia standard poate fi extinsă distal medioventricular în jurul bazei mușchilor papilari, dar datele privind eficacitatea și rezultatele pe termen lung ale acestei abordări sunt limitate²⁹⁰.

Tratamentul chirurgical al valvulopatiei mitrale concomitente este necesară la 11-20% din pacienții supuși miectomiei¹¹⁴. La pacienții cu SAM marcată și / sau regurgitare mitrală moderată până la severă, miectomia septală poate fi combinată cu una din mai multe proceduri adjuvante, inclusiv înlocuirea valvei mitrale, realinierea postero-superioară a mușchilor papilari, excizia parțială și mobilizarea mușchilor papilari, plicaturarea valvei mitrale anterioare și extensia anterioară a valvei mitrale utilizând un petec de pericardic tratat cu glutaraldehidă care rigidizează porțiunea mijlocie a valvei²⁹¹⁻²⁹⁴. Prezența unei valve mitrale anterioare elongate favorizează repararea valvei mitrale în loc de înlocuirea acesteia²⁹⁵. Mortalitatea pentru miectomie și

tratamentul chirurgical al valvei mitrale este de aproximativ 3-4%^{294,296,297}.

9.1.3.2 Ablajia septală cu alcool

În centrele cu experiență, injectarea selectivă de alcool într-o arteră perforantă septală (sau, uneori, în alte ramuri ale arterei descendente anterioare) pentru a crea o cicatrice septală localizată are rezultate similare cu intervențiile chirurgicale în ceea ce privește reducerea gradientului, ameliorarea simptomatologiei și capacității de efort²⁹⁸⁻³⁰². Principala complicație non-fatală este blocul AV la 7-20% din pacienți și mortalitatea procedurală este similară cu miectomia izolată²⁹⁹⁻³⁰³.

Datorită variabilității vascularizării septale, ecocardiografia de contrast miocardic este esențială înainte de injectarea de alcool. Dacă agentul de contrast nu poate fi localizat exclusiv la nivelul septului bazal, la nivelul și în imediata apropiere a punctului de contact septal al valvei mitrale, procedura ar trebui abandonată¹¹¹⁻¹¹³.

Injectarea de volume mari de alcool în ramuri septale multiple cu scopul de reducere a gradientului în laboratorul de cateterism nu este recomandată, deoarece aceasta este asociată cu un risc crescut de complicații și evenimente aritmice³⁰⁴.

Metode alternative au fost raportate la un număr mic de pacienți, inclusiv tehnici de embolizare septală non-alcool (dispozitive^{305,306}, particule de spumă de polivinil alcool³⁰⁷, cianoacrilat³⁰⁸) și ablația endocavitară directă (radiofrecvență, crioterapie)^{309,310}. Aceste metode alternative nu au fost comparate direct cu alte terapii de reducere septală și datele privind rezultatul / siguranța pe termen lung nu sunt disponibile.

9.1.3.3 Tratamentul chirurgical versus ablația septală cu alcool

Echipe multidisciplinare cu experiență ar trebui să evalueze toți pacienții înainte de intervenție.

Alegerea tratamentului trebuie să se bazeze pe o evaluare sistematică a valvei mitrale și a anatomiei septale, care include excluderea altor anomalii ale tractului de eiecție al VS și ale valvei mitrale care necesită tratament chirurgical. Un rezumat al punctelor cheie în evaluarea pre-operatorie este prezentată în **Figura 5**. Ablația septală cu alcool poate fi mai puțin eficace la pacienții cu cicatrici septale extinse la CMR și la pacienții cu hipertrofie foarte severă (≥ 30 mm), dar datele sistematice lipsesc. În general, riscul de defect septal ventricular secundar ablației septale cu alcool și miectomiei septale este mai mare la pacienții cu hipertrofie ușoară (≤ 16 mm) la punctul de contact septal al valvei mitrale. În astfel de cazuri, alternative, cum ar fi stimularea bicamerală (a se vedea 9.1.3.5: Stimularea bicamerală) sau plastia / înlocuirea valvei mitrale pot fi luate în considerare.

Nu există studii randomizate care au comparat tratamentul chirurgical și ablația septală cu alcool (ASA), dar mai multe meta-analize au arătat că ambele proceduri îmbunătățesc statusul funcțional cu o mortalitate similară³¹¹⁻³¹⁴. Ablația septală cu alcool este asociată cu un risc mai mare de bloc AV, care necesită implantarea de stimulator cardiac permanent și gradient de eiecție al VS mai mare³¹¹⁻³¹⁴. Spre deosebire de miectomie, după ASA, cei mai mulți pacienți dezvoltă bloc de ramură dreaptă, mai degrabă decât bloc de ramură stângă. Riscul de bloc AV după o intervenție chirurgicală și ablația septală cu alcool este mai mare la pacienții cu tulburare de conducere preexistentă și la care stimularea permanentă profilactică înainte de intervenție a fost susținută³¹⁵.

Mortalitatea operatorie a miectomiei septale la copii este 2% în centre cu experiență²⁸⁸. Recurența LVOTO care necesită reintervenție chirurgicală este rară, cu excepția sugarilor și nou-născuților, din cauza limitării tehnicilor de rezecție și progresiei hipertrofiei miocardice. Ablația septală cu alcool este controversată la copii, adolescenți și adulții tineri deoarece nu există date pe termen lung cu privire la consecințele tardive ale unei cicatrici miocardice în aceste grupuri, și datorită faptului că dificultățile tehnice și pericolele potențiale ale procedurii la copii mai mici și adolescenți sunt mai mari.

9.1.3.4 Cerințe minime de activitate

Ca și în alte proceduri invazive, rezultatele intervenției chirurgicale și ale ablației septale cu alcool sunt susceptibile de a fi mai bune în centre care efectuează un număr mare de proceduri. În absența unor date specifice, recomandările pentru numărul de intervenții pe centru și operator sunt extrapolate de la alte cazuri. Un număr minim de 10 ASA și 10 miectomii septale pe operator pe an este rezonabil. Pentru ambele proceduri, trebuie să fie disponibil mai mult decât un operator calificat pentru a asigura siguranța și durabilitatea programelor intervenționale. Colectarea de date naționale și registre prospective sunt încurajate pentru a monitoriza siguranța și rezultatele.

Chirurgii și cardiologii care efectuează terapii de reducere invazivă a gradientului trebuie să fie instruiți în centre cu experiență și ar trebui să funcționeze ca parte a unei echipe multidisciplinare cu experiență în managementul CMH.

9.1.3.5 Stimularea bicamerală

Trei studii mici, randomizate, controlate placebo și mai multe studii observaționale pe termen lung privind

Recomandări privind terapia de reducere septală			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă ca terapiile de reducere septală să fie efectuate de specialiști cu experiență, care lucrează ca parte a unui echipe multidisciplinare de experți în managementul CMH.	I	C	148,149
Terapie de reducere septală pentru ameliorarea simptomelor se recomandă la pacienții cu LVOTO maxim în repaus sau provocat >50 mmHg, care sunt încadrați în clasa funcțională NYHA III-IV, în ciuda terapiei medicale în doza maximă tolerată.	I	B	311-314
Terapie de reducere a septului ar trebui considerată la pacienții cu sincopă de efort recurentă cauzată de un gradient LVOTO maxim în repaus sau provocat >50 mmHg în ciuda terapiei medicale optime.	IIa	C	240,316
Miectomia septală, mai degrabă decât ASA, este recomandată la pacienții cu o indicație pentru terapie de reducere septală și alte leziuni care necesită intervenție chirurgicală (ex. plastie / înlocuire a valvei mitrale, intervenția chirurgicală a muschilor papilari).	I	C	295
Plastia sau înlocuirea valvei mitrale ar trebui să fie luată în considerare la pacienții simptomatici cu gradient LVOTO în repaus sau provocat >50 mmHg și regurgitare mitrală moderat-severă care nu este cauzată doar de SAM a valvei mitrale.	IIa	C	291-294
Plastia sau înlocuirea valvei mitrale poate fi considerate la pacienții cu gradient LVOT în repaus sau provocat >50 mmHg și o grosime maximă septală <16 mm la punctul de contact septal al valvei mitrale sau când există regurgitare mitrală moderată până la severă consecutivă miectomiei izolate.	IIb	C	296,317

AS = atriu stâng, ASA = ablație septală cu alcool, FIA - fibrilație atrială, LVOTO - obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng; NYHA = New York Heart Association, SAM = mișcare sistolică anterioară.
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

Recomandări privind indicațiile de stimulare cardiacă la pacienții cu obstrucție în tractul de ejecție al VS			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Stimularea AV secvențială, cu interval optim AV pentru a reduce gradientul în tractul de ejecție al VS sau pentru a facilita tratamentul medical cu beta-blocante și / sau verapamil, poate fi considerată la pacienți selecționați cu LVOTO în repaus sau provocat >50 mmHg, ritm sinusal și simptome refractare la terapia medicamentoasă, care au contraindicații pentru ablația septală cu alcool sau miectomia septală sau sunt la risc ridicat de dezvoltare de bloc cardiac secundar ablației septale cu alcool sau miectomiei septale.	IIb	C	268,318-322
La pacienții cu LVOTO în repaus sau provocat >50 mmHg, ritm sinusal și simptome refractare la terapia medicamentoasă, la care există o indicație pentru un ICD, ICD bicameral (în loc de un dispozitiv unicameral) pot fi considerate, în vederea reducerii gradientului în tractul de ejecție al VS sau pentru a facilita tratamentul medicamentos cu beta-blocante și / sau verapamil.	IIb	C	268,318-322,327

AV = atrioventricular, ICD = cardiodefibrilator implantabil, LVOTO = obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng, VS = ventricul stâng
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

stimularea bicamerală au raportat reduceri ale gradientului în tractul de ejecție al VS ameliorarea simptomelor și a calității vieții în grade variabile³¹⁸⁻³²². Într-un studiu, o analiză retrospectivă de subgrup sugera că pacienții mai în vârstă (>65 ani) sunt mult mai susceptibili beneficiilor secundare stimulării bicamerale³²¹. Un studiu a comparat direct ASA cu stimularea bicamerală și a demonstrat reducerea superioară a gradientului comparativ cu ablația³²³. Un studiu recent Cochrane a concluzionat că datele cu privire la beneficiile stimulării bicamerale se bazează pe măsurile fiziologice și pe lipsa de informații cu privire la aspectele finale relevante clinic³²⁴.

Stimularea AV permanentă secvențială cu interval AV scurt poate fi luată în considerare la pacienții adulți simptomatici care nu au recomandare - sau nu doresc să ia în considerare - alte terapii invazive de reducere septală, și la pacienții care au alte indicații de stimulare. Parametrii de stimulare ar trebui optimizați pentru a obține pre-excitația maximă a apexului VD cu afectare minimă a umplerii VS (de obicei, prin folosirea unui interval AV de repaus de 100 ± 30 ms)³²⁵. Pentru a asigura captura ventriculară completă în timpul exercițiului, un interval dinamic AV ar trebui să fie activat și limita superioară a frecvenței programate ar trebui să

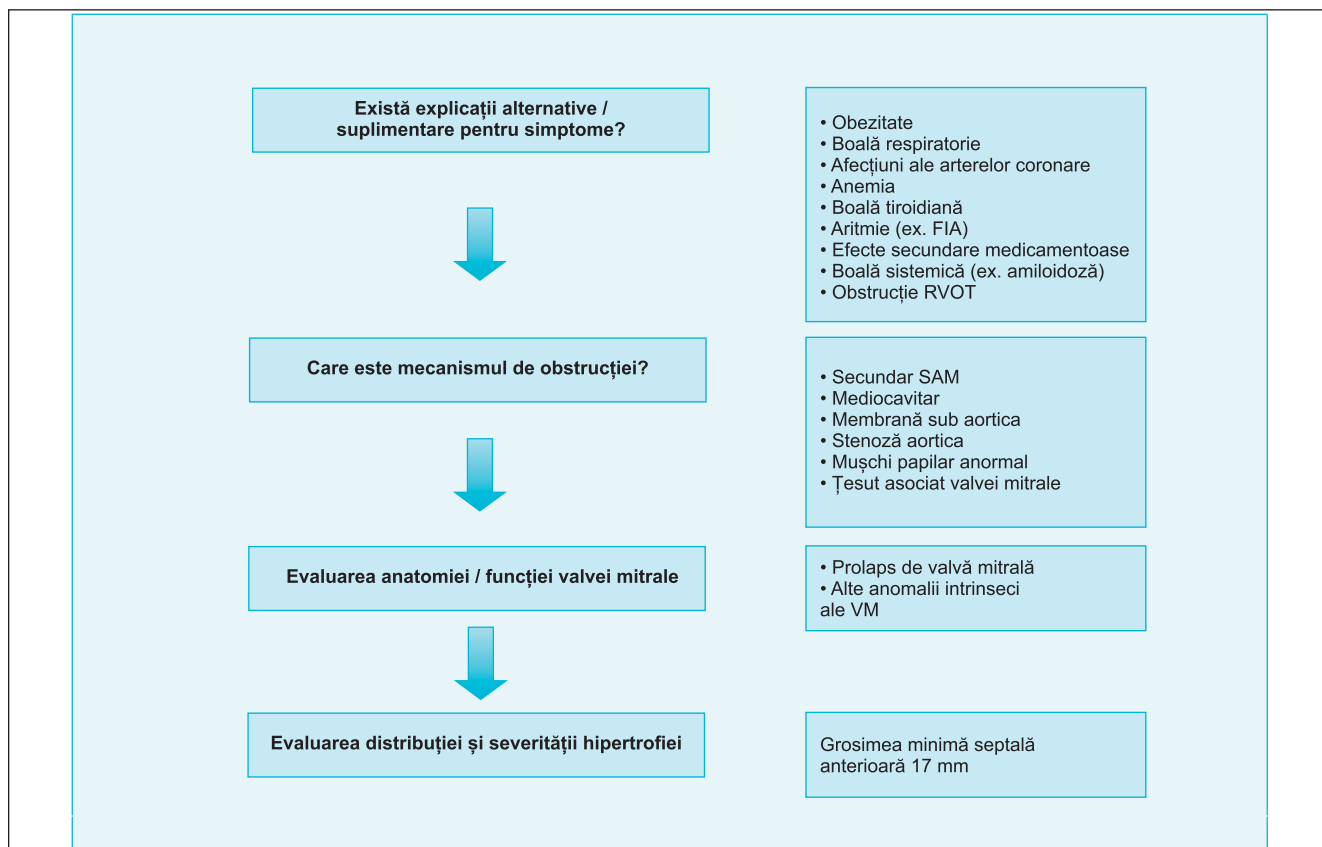


Figura 5. Listă de verificare pre-evaluare pentru pacienții care sunt candidați pentru terapii invazive de reducere septală. FIA - fibrilație atrială, RVOT - tractul de ejecție al ventriculului drept, SAM - mișcarea sistolică anterioară, VM - valva mitrală.

fie mai mare decât cea mai mare frecvență cardiacă sinusală realizată în timpul exercițiului fizic²⁴⁹.

Ablația nodală atrioventriculară sau modificarea a fost susținută ca o metodă pentru realizarea programării optime AV la unii pacienți cu un interval PR foarte scurt, dar acest lucru nu este recomandat³²⁶.

9.3 Managementul pacienților fără obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng

9.3.1 Insuficiența cardiacă

9.3.1.1 Tratamentul farmacologic

Abordarea terapeutică a pacienților cu insuficiență cardiacă este rezumată în **Figura 6**. Pentru pacienții simptomatici prin dispnee, cu fracție de eiecție a ventriculului stâng normală, care nu prezintă obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng, scopul tratamentului medical este de a reduce presiunea diastolică ventriculară stângă și de a îmbunătăți umplerea ventriculului stâng prin scăderea frecvenței cardiace utilizând beta-blocante, verapamil sau diltiazem (în mod ideal, cu monitorizare ambulatorie ECG) și prin folosirea cu prudență a diureticelor de ansă. Conversia la ritm sinusal sau controlul alurii ventriculare sunt esențiale la pacienții cu fibrilație atrială permanentă sau cu episoade frecvente de fibrilație atrială paroxistică (a se

vedea secțiunea 9.4 Tahiaritmii atriale), dar digoxinul nu este recomandat la pacienții cu funcție sistolică prezervată din cauza posibilităților efecte adverse secundare stimulării inotrop pozitive²⁵⁹.

Foarte puține studii au evaluat efectul inhibării sistemului renină- angiotensină- aldosteron (SRAA) la pacienții cu CMH². În absența trialurilor randomizate, beneficiul inhibării SRAA asupra ratei de spitalizare, simptomelor și mortalității este presupus și se recomandă ca pacienții cu fracție de eiecție a ventriculului stâng redusă și simptome de insuficiență cardiacă să fie tratați cu diuretice, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanți ai receptorilor de angiotensină și antagoniști ai receptorilor mineralcorticoizi, în acord cu ghidul ESC pentru managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică³³⁷. O fracție de eiecție a ventriculului stâng sub 50% este recomandată ca valoare prag pentru administrarea de inhibitori ai SRAA, în condițiile prezervării dimensiunii cavității ventriculare stângi la pacienții cu CMH cu disfuncție sistolică avansată³³⁷. Din cauza volumelor ventriculare stângi relativ mici unii pacienți nu pot tolera doze mari de vasodilatatoare și diuretice. În absența obstrucției semnificative în tractul de eiecție al ventriculului stâng, administrarea de digoxin (0,125 mg-0,5 mg o dată pe zi), singur sau în combinație cu

Recomandări pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție a ventriculului stâng prezervată (≥50%)			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La pacienții în clasă funcțională II-IV NYHA cu FEVS ≥50% și fără dovada obstrucției în tractul de eiecție al ventriculului stâng în repaus sau la manevre de provocare beta-blocantele, verapamilul sau diltiazemul ar trebui administrate, pentru ameliorarea simptomelor de insuficiență cardiacă.	IIa	C	274, 338
Doze mici de diuretice de ansă și tiazidice ar trebui administrate pacienților în clasă funcțională II-IV NYHA și FEVS ≥50%, fără obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng în repaus sau la manevre de provocare, pentru ameliorarea simptomelor de insuficiență cardiacă.	IIa	C	
FEVS = fracție de eiecție a ventriculului stâng, NYHA = New York Heart Association			
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referința (e) care susține recomandările			

Recomandări pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție a ventriculului stâng redusă (< 50%)			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Un IECA (sau un blocant al receptorilor de angiotensină dacă IECA nu este tolerat) ar trebui administrat, în asociere cu un beta-blocant, pacienților fără obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng și care au FEVS <50%, pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC și moartea prematură.d	IIa	C	337
Un beta-blocant ar trebui administrat, în asociere cu un IECA (sau un blocant al receptorilor de angiotensină dacă IECA nu este tolerat), pacienților fără obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng și care au FEVS <50%, pentru a ameliora simptomele și a reduce riscul de spitalizare pentru IC și moartea prematură.d	IIa	C	337
Doze mici de diuretice de ansă ar trebui administrate pacienților simptomatici în clasă funcțională II-IV NYHA cu FEVS <50%, pentru ameliorarea simptomelor și reducerea riscului de spitalizare pentru IC.d	IIa	C	337
Toți pacienții cu simptomatologie persistentă (clasă funcțională NYHA II-IV) și FEVS <50%, în pofida tratamentului cu un IECA (sau un blocant al receptorilor de angiotensină dacă IECA nu este tolerat) și un beta-blocant, ar trebui să primească un antagonist al receptorilor mineralcorticoizi, pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC și moartea prematură.d	IIa	C	337
Doze mici de digoxin pot fi administrate pacienților fără obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng, care sunt în clasă funcțională II-IV NYHA și au FEVS <50% și fibrilație atrială permanentă pentru controlul alurii ventriculare.	IIb	C	337
FEVS= fracție de eiecție a ventriculului stâng, IECA= inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, IC= insuficiență cardiacă, NYHA= New York Heart Association			
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referința (e) care susține recomandările			
^d În absența trialurilor randomizate în CMH, beneficiul asupra ratei de spitalizare, simptomatologiei și mortalității este presupus, dar nedovedit.			

Recomandări privind terapia de resincronizare cardiacă			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Terapia de resincronizare cardiacă pentru ameliorarea simptomelor poate fi considerată pentru pacienții cu CMH cu gradient maxim în TEVS <30 mmHg, cu simptome refractare la tratamentul medical, aflați în clasă funcțională II-IV NYHA, cu FEVS <50% și BRS cu durata QRS >120 ms.	IIb	C	339
BRS = bloc de ramură stângă, CMH = cardiomiopatie hipertrofică, FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng, NYHA = New York Heart Association, TEVS = tract de ejeție al ventriculului stâng			
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referința (e) care susține recomandările			

un beta-blocant, poate fi folosită pentru controlul alurii ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială și fracție de ejeție sub 50%.

9.3.1.2 Terapia de resincronizare cardiacă

Heterogenicitatea regională a contracției și relaxării ventriculului stâng este frecventă la pacienții cu CMH și asincronismul ventricular stâng poate fi un marker de prognostic prost. Raportări de cazuri și un studiu de tip cohortă au arătat că terapia de resincronizare cardiacă (CRT) poate ameliora simptomele de insuficiență cardiacă la pacienții cu bloc de ramură stângă (BRS) (>120 ms) și se asociază cu revers-remodelarea atriului și ventriculului stâng la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă³³⁹. În absența unor trialuri randomizate, CRT poate fi luată în considerare la pacienții cu simptome refractare, cu FEVS sub 50% și BRS (durata QRS >120 ms). Pentru pacienții care au evoluat spre disfuncție ventriculară stângă (FEVS ≤35%), CRT ar trebui să fie folosită conform actualului ghid ESC²⁴⁹.

9.3.1.3 Transplantul cardiac

Transplantul cardiac ortotopic ar trebui luat în considerare pentru pacienții cu simptome moderat-severe refractare la tratamentul medical (clasă funcțională NYHA III-IV), fără obstrucție în TEVS care îndeplinesc criteriile standard de eligibilitate (a se vedea Ghidul ESC pentru insuficiență cardiacă acută și

cronică)³³⁷. Pacienții cu CMH reprezintă 1-5% din totalul cazurilor de transplant cardiac efectuate în SUA și până la 7% din pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant cardiac în centrele europene³⁴⁰. La adolescenți și adulți, stadiul final de CMH cu dilatare și disfuncție sistolică ventriculară stângă este cel mai frecvent profil clinic, progresia către insuficiență cardiacă refractară fiind mai rapidă la pacienții tineri³⁴¹. La copii, hipertrofia ventriculară masivă cu o cavitate ventriculară de mici dimensiuni și insuficiența cardiacă diastolică refractară sunt mai tipice³⁴². Aproximativ 5% dintre pacienții propuși pentru transplant cardiac au aritmii ventriculare refractare, cu sau fără simptome de insuficiență cardiacă³⁴⁰. Supraviețuirea după transplant este similară cu cea a cazurilor cu patologie diferită de CMH și superioară celei raportate la pacienții cu boală coronariană ischemică, existând o rată mai mică de re-
jet acut^{340,341,343,344}.

9.3.1.4 Dispozitivele de asistare ventriculară stângă

Deoarece numărul pacienților cu insuficiență cardiacă în stadiul terminal este în creștere, iar numărul donatorilor de organe rămâne limitat, suportul circulator mecanic printr-un dispozitiv de asistare al ventriculului stâng sau un dispozitiv de asistare biventricular este utilizat din ce în ce mai frecvent ca tratament suportiv până la transplant sau ca terapie definitivă pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant cardiac.

Recomandări privind transplantul cardiac			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Transplantul cardiac ortotopic ar trebui luat în considerare la pacienții eligibili cu FEVS <50% și care sunt în clasă funcțională III-IV NYHA în pofida tratamentului medical optim sau au aritmii ventriculare refractare.	IIa	B	340, 341, 343, 344
Transplantul cardiac ortotopic poate fi luat în considerare la pacienții eligibili cu FEVS normală (≥50%) și simptome severe refractare la tratamentul medical (clasă funcțională III-IV NYHA) determinate de disfuncția diastolică.	IIb	B	340, 341, 343, 344
FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng, NYHA = New York Heart Association			
^a Clasa de recomandare			
^b Nivelul de evidență			
^c Referința (e) care susține recomandările			

Recomandări pentru folosirea dispozitivelor de asistare ventriculară stângă			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Terapia cu dispozitive de asistare ventriculară stângă cu flux continuu axial poate fi luată în considerare la pacienți selectați cu IC în stadiu terminal în pofida tratamentului farmacologic și intervențional optim, care sunt eligibili pentru transplant cardiac, pentru ameliorarea simptomatologiei și reducerea riscului de spitalizare pentru agravarea IC și a riscului de moarte prematură, până la transplant.	IIb	C	346
IC = insuficiență cardiacă			

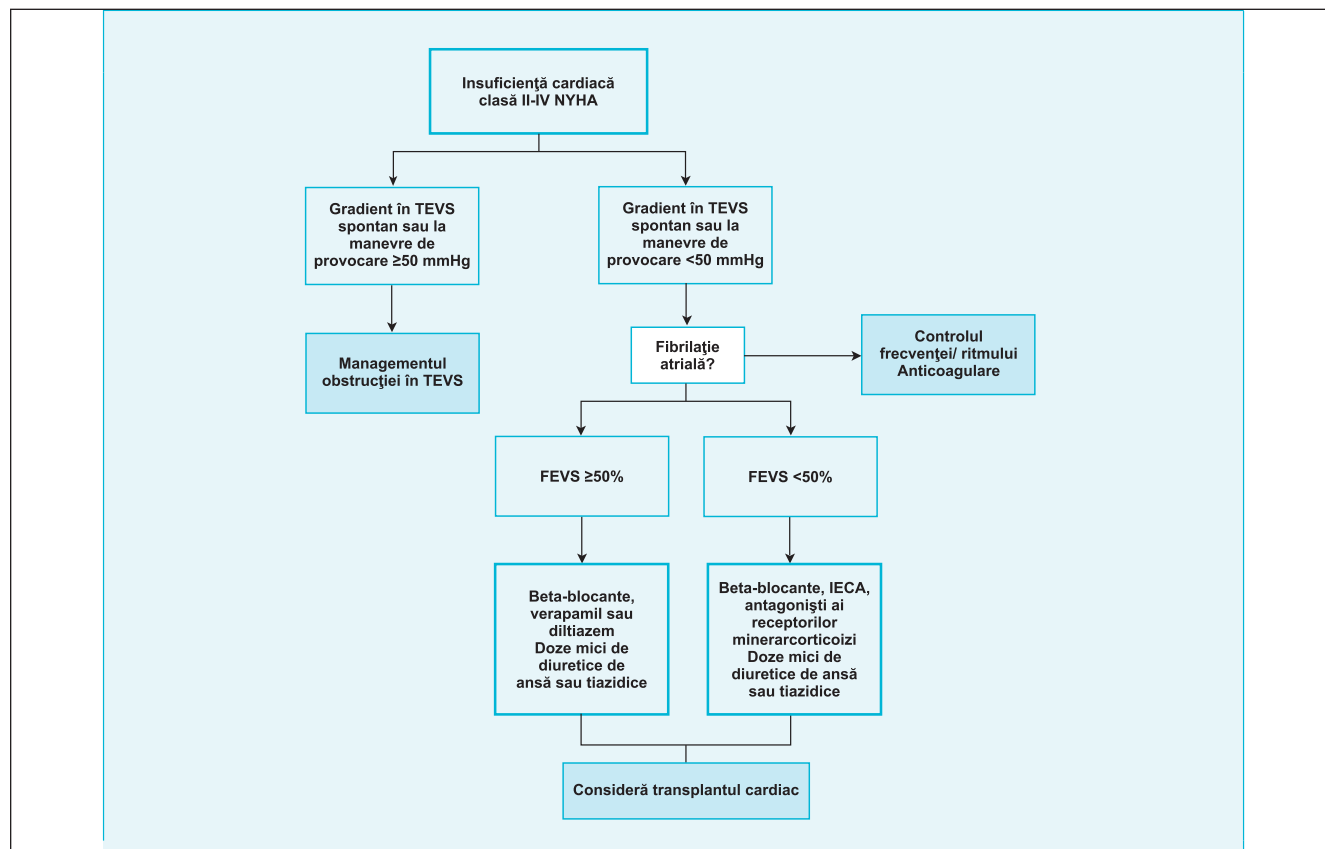


Figura 6. Algoritm pentru tratamentul insuficienței cardiace în cardiomiopia hipertrofică.

FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng, IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, NYHA = New York Heart Association, TEVS = tract de ejecție al ventriculului stâng.

Dispozitivele de asistare ventriculară stângă sunt rar utilizate ca tratament de susținere până la transplantul cardiac ortotopic la pacienții cu CMH, deoarece dimensiunile mici ale cavității ventriculare stângi și fiziologia de tip restrictiv sunt considerate inadecvate implantării dispozitivului³⁴⁵. Totuși, date preliminare arată că pacienții cu CMH și insuficiență cardiacă în stadiu terminal pot avea un beneficiu prin terapia cu dispozitive de asistare ventriculară stângă cu flux continuu axial. Într-un studiu, insuficiența cardiacă dreaptă, suportul inotrop prelungit și infecțiile legate de prezența cateterelor venoase centrale au fost mai frecvente la pacienții cu CMH tratați prin dispozitive de asistare ventriculară, dar mortalitatea legată de procedură a

fost comparabilă cu cea a pacienților cu cardiomiopatie dilatativă și boală coronariană ischemică³⁴⁶. Sunt necesare studii suplimentare pe această temă, însă terapia cu dispozitive de asistare ventriculară stângă cu flux continuu axial poate reprezenta o opțiune de tratament până la transplant pentru pacienții selectați. Nu există date privind folosirea acestei terapii ca tratament definitiv sau ca tratament suportiv după transplant până la recuperare pentru pacienții cu CMH.

9.3.2 Angina

Beta-blocantele sau blocanții de calciu ar trebui administrați pacienților cu durere de tip anginos la efort sau episoade dureroase prelungite în absența obstrucției în TEVS în repaus sau la manevre de provocare

Recomandări pentru managementul anginei de efort la pacienții fără obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng			
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Beta-blocantele și blocanții de calciu ar trebui administrați pacienților cu durere toracică de tip anginos, în absența obstrucției în TEVS sau a bolii coronariene obstructive, pentru ameliorarea simptomatologiei.	IIa	C	347-351
Administrarea de nitrați oral poate fi luată în considerare pentru ameliorarea simptomatologiei la pacienții cu durere toracică de tip anginos, în absența obstrucției în TEVS sau a bolii coronariene obstructive.	IIb	C	

TEVS = tract de ejecție al ventriculului stâng
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

sau a bolii coronariene obstructive. Ambele clase de medicamente îmbunătățesc funcția diastolică și reduc necesarul miocardic de oxigen, iar verapamilul poate ameliora și defectele de perfuzie subendocardice stres-induse³⁴⁷⁻³⁵¹. În absența obstrucției în TEVS, administrarea orală de nitrați poate fi luată în considerare, însă aceasta trebuie făcută cu prudență.

9.4 Tahiaritmiile atriale

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie la pacienții cu CMH. Factorii predispozanți includ dilatarea și presiunea crescută la nivelul atrului stâng, determinate de disfuncția diastolică, prezența obstrucției în tractul de ejecție al ventriculului stâng și regurgitarea mitrală. Într-un review sistematic recent, prevalența și incidența anuală a fibrilației atriale au fost 22,5%, respectiv 3,1%; prevalența și incidența anuală a tromboembolismului (accident vascular cerebral și embolie periferică) la pacienții cu fibrilație atrială au fost 27,1%, respectiv 3,8%⁷². Caracteristicile clinice corelate cu apariția fibrilației atriale paroxistice sau permanente includ vârsta și dilatarea atrială stângă⁷². Alți posibili predictorii sunt obstrucția în tractul de ejecție al ventriculului stâng, durata undei P peste 140 ms, prezența tahicardiei supraventriculare paroxistice, a modificărilor ST-T pe traseul ECG de bază, a extrasistolelor ventriculare, captarea tardivă de gadolinium la rezonanța magnetică cardiacă și rezerva de flux coronarian anormală⁷². Predictorii raportați pentru evenimentele tromboembolice includ fibrilația atrială cronică sau paroxistică, simptomatologia severă (clasa funcțională III și IV NYHA), vârsta avansată, volumul atrial stâng indexat mărit, sexul masculin și istoricul de internări pentru insuficiență cardiacă⁷².

Deoarece dimensiunea atrului stâng este un predictor important pentru fibrilație atrială și accident vascular cerebral la pacienții cu CMH, pacienții în ritm sinusal cu diametrul atrului stâng ≥ 45 mm ar trebui evaluați la 6-12 luni prin monitorizare Holter ECG ambulatorie cu durată de 48 de ore pentru detectarea fibrilației atriale.

Datele privind prevalența și caracteristicile flutterului atrial și ale altor aritmii atriale sunt mai puține, însă, în general, prezența flutterului atrial impune un management convențional și o evaluare a riscului tromboembolic similare cu cele folosite pentru fibrilația atrială.

9.4.1 Tratamentul în faza acută

Instalarea fibrilației atriale se asociază frecvent cu apariția simptomelor de insuficiență cardiacă, de aceea pacienții trebuie tratați rapid conform ghidurilor ESC

în vigoare^{261,262}. Cardioversia electrică imediată este recomandată pacienților cu instabilitate hemodinamică^{261,262}. Dacă pacienții au simptome severe de angină sau insuficiență cardiacă, se recomandă administrarea de beta-blocante sau amiodaronă intravenos. Pacienților stabili hemodinamic li se recomandă beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice oral, pentru scăderea alurii ventriculare^{261,262}. Dacă există sindrom de preexcitație, blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice și adenzina sunt contraindicate^{261,262}. Digoxinul ar trebui evitat la pacienții cu obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng și fracție de ejecție normală. În mod similar, antiaritmicele de clasă IC, precum flecainida și propafenona, ar trebui evitate, deoarece pot determina creșterea duratei complexului QRS și a intervalului QT și pot crește frecvența ventriculară prin conversia fibrilației atriale la flutter atrial cu conducere atrio-ventriculară 1:1^{261,262}.

După ce se obține controlul alurii ventriculare, cardioversia electrică electivă ar trebui luată în considerare după o perioadă de minim 3 săptămâni de anticoagulare eficientă (INR- international normalized ratio- între 2 și 3) cu un antagonist de vitamină K. Dacă se are în vedere realizarea cardioversiei electrice mai devreme, ar trebui urmată strategia bazată pe ecocardiografia transesofagiană, conform ghidurilor ESC actuale^{261,262}.

9.4.2 Profilaxia evenimentelor tromboembolice

Ghidul ESC pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială recomandă o strategie bazată pe identificarea factorilor de risc în care riscul embolic al pacienților cu fibrilație atrială non-valvulară este calculat pe baza scorului CHA₂DS₂-VASc, care ține seama de prezența insuficienței cardiace congestive, a hipertensiunii arteriale, vârstei ≥ 75 ani (două puncte), diabetului zaharat, a accidentului vascular cerebral (două puncte), a bolii vasculare, vârstei între 65 și 74 ani și a sexului feminin^{261,262}.

Deoarece pacienții cu CMH sunt în general mai tineri decât alte grupuri cu risc embolic crescut și pentru că nu au fost incluși în trialuri clinice legate de tromboprofilaxie, folosirea scorului CHA₂DS₂-VASc pentru aprecierea riscului de accident vascular la pacienții cu CMH nu este recomandată. Dată fiind incidența mare a accidentelor vasculare cerebrale la pacienții cu CMH și fibrilație atrială paroxistică, persistentă sau permanentă, se recomandă administrarea tratamentului anticoagulant cu antivitamină K tuturor pacienților cu fibrilație atrială. În general, este recomandat tratamentul cu anticoagulate orale permanente (pe toată durata vieții), chiar dacă se obține conversia la ritm sinusal.

Două studii observaționale au raportat rate mai mici ale accidentului vascular cerebral la pacienții tratați cu warfarină comparativ cu cei care au primit tratament antiagregant plachetar sau nu au fost tratați^{223,352}. Astfel, terapia antiagregantă dublă, cu 75-100 mg aspirină și 75 mg clopidogrel zilnic ar trebui luată în considerare numai pentru pacienții care nu pot sau nu vor să-și administreze tratament anticoagulant oral. Evaluarea riscului hemoragic este recomandată la momentul prescrierii terapiei antitrombotice (atât pentru antivitamină K, cât și pentru combinația de aspirină și clopidogrel). Chiar dacă scorul HAS-BLED (hipertensiune arterială, funcție renală/hepatică anormală, accident vascular cerebral, istoric de hemoragie, INR labil, vârsta >65 ani, consum de alcool/ administrare concomitentă a altor medicamente cu risc hemoragic) nu a fost evaluat la pacienții cu CMH, el pare să fie o metodă rezonabilă de evaluare a riscului de sângerare³⁵³. Un scor HAS-BLED ≥ 3 indică un risc hemoragic crescut și impune o monitorizare atentă, cu reevaluări clinice regulate^{261,262}.

Nu există date despre folosirea noilor anticoagulante orale la pacienții cu CMH, dar aceste medicamente sunt recomandate când tratamentul cu antivitamină K cu doze ajustate (pentru INR 2-3) nu poate fi folosit din cauza incapacității de a menține anticoagularea terapeutică, când pacienții au prezentat reacții adverse la antivitamină K sau nu au posibilitatea monitorizării INR. Un inhibitor direct de trombină (dabigatran) sau un inhibitor oral al factorului Xa (de exemplu rivaroxaban sau apixaban) sunt recomandate în această situație. Recomandările privind anticoagularea înainte și după cardioversie sunt cele prezente în ghidul ESC pentru managementul fibrilației atriale^{261,262}.

9.4.3 Controlul alurii ventriculare

Controlul alurii ventriculare folosind beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice - singure sau în combinație - este recomandat pacienților cu fibrilație atrială paroxistică, persistentă sau permanentă^{261,262}. Alegerea terapiei trebuie făcută pentru fiecare pacient în parte, în funcție de vârstă, stil de viață și simptomatologie, iar dozele trebuie ajustate pentru a obține o alură ventriculară în repaus sub 100 bătăi/minut, cu evitarea bradicardiei simptomatice. Obținerea unui control adecvat al frecvenței cardiace trebuie verificată și în timpul efortului. Când nu se poate obține un control corespunzător al alurii ventriculare, ablația nodului atrio-ventricular și cardiostimularea permanentă pot fi luate în considerare. În absența datelor privind efectele pe termen lung ale pacingului la nivelul ventriculului drept asupra funcției ventriculare stângi la

pacienții cu CMH, alegerea tipului de cardiostimulare după ablația nodului atrio-ventricular la pacienții cu fibrilație atrială persistentă sau permanentă trebuie să se bazeze pe recomandările ghidurilor ESC actuale. CRT-P (terapia de resincronizare cu pacemaker) poate fi luată în considerare pentru pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă (cu fracție de ejeție <50%)^{261,262}. În absența obstrucției semnificative în tractul de ejeție al ventriculului stâng, digoxinul (0,125 mg- 0,5 mg o dată pe zi), singur sau în combinație cu beta-blocante, poate fi folosit pentru controlul alurii ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială și fracție de ejeție a ventriculului stâng <50%, deși nu există date despre eficacitatea tratamentului în această situație.

9.4.4 Controlul ritmului

Nu există trialuri randomizate, controlate care să evalueze efectul pe termen lung de prevenție a fibrilației atriale la pacienții cu CMH al medicamentelor antiaritmice și al ablației prin radiofrecvență. Un studiu observațional a demonstrat că tratamentul cu amiodaronă s-a asociat cu menținerea ritmului sinusal și cu mai puține modificări ale tratamentului farmacologic, cu un număr mai mic de episoade embolice și încercări de cardioversie electrică³⁵⁴. Alte studii au arătat că între pacienții tratați variat cu amiodaronă, beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește durata menținerii ritmului sinusal și supraviețuirea după primul episod de fibrilație atrială^{223,355}. Un studiu dublu orb de tip cross-over, pe termen scurt (n = 30) a demonstrat supresia aritmiilor supraventriculare cu sotalol²⁶⁶. Disopiramida este folosită pentru tratamentul obstrucției în tractul de ejeție al ventriculului stâng²⁶⁷, dar efectul său asupra conversiei fibrilației atriale în CMH nu este cunoscut. Nu există date sistematizate despre folosirea dronedaronei la pacienții cu CMH, dar, în prisma studiilor recente care arată o creștere a ratei de evenimente cardiovasculare, inclusiv o creștere a mortalității de cauză cardiovasculară, acest medicament nu este recomandat pacienților cu CMH^{261,356}.

Există puține informații despre ablația prin cateter pentru fibrilația atrială la pacienții cu CMH³⁵⁷⁻³⁶¹, dar metoda ar trebui luată în considerare la pacienții fără dilatare severă atrială stângă, care au simptomatologie refractară la tratamentul farmacologic sau care nu pot lua medicamente antiaritmice³⁵⁷. Menținerea pe termen mediu a ritmului sinusal este obținută pentru până la 67% dintre pacienți³⁵⁷⁻³⁶¹, imposibilitatea conversiei fibrilației atriale este asociată vârstei avansate și dimensiunii crescute a atriului stâng^{357,358}.

Recomandări pentru managementul fibrilației atriale/flutterului atrial			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Dacă nu este contraindicat, tratamentul anticoagulant oral cu activitativă K (cu INR țintă 2-3) este recomandat pacienților cu FA persistentă, permanentă sau paroxistică, pentru prevenția evenimentelor tromboembolice.	I	B	223, 352
Terapia antitrombotică este recomandată pacienților cu flutter atrial la fel ca celor cu FA.	I	C	261, 262
Evaluarea riscului hemoragic prin scorul HAS-BLED ar trebui realizată când se prescrie terapia antitrombotică (activitativă K sau antiagregant plachetar).	IIa	B	353
Conversia la ritm sinusal prin cardioversie electrică sau farmacologică cu amiodaronă intravenoasă ar trebui considerată la pacienții cu debut recent al FA.	IIa	C	261, 262
Amiodaronă ar trebui administrată pentru controlul ritmului și menținerea ritmului sinusal după cardioversia electrică.	IIa	B	354
Beta-blocanțele, verapamilul și diltiazemul sunt recomandate pentru controlul alurii ventriculare la pacienții cu FA permanentă sau persistentă.	I	C	261, 262
Ablația prin cateter pentru FA ar trebui luată în considerare la pacienții fără dilatare severă atrială stângă, care au simptomatologie refractară la tratamentul farmacologic sau care nu pot lua medicamente antiaritmice.	IIa	B	357- 361
Ablația nodului AV pentru controlul alurii ventriculare poate fi realizată când alura ventriculară nu poate fi controlată farmacologic și când FA nu poate fi prevenită prin medicația antiaritmice sau când aceasta determină reacții adverse severe.	IIb	C	261, 262
Pentru pacienții cu FEVS $\geq 50\%$, după ablația nodului AV se recomandă implantarea unui pacemaker bicameral (DDD) cu posibilitatea modificării modului de funcționare dacă FA este paroxistică și a unui pacemaker unicameral (VVIR) dacă FA este persistentă sau permanentă.	I	C	261, 262
Indiferent de tipul FA, pentru pacienții cu FEVS $< 50\%$ poate fi realizată terapia de resincronizare cardiacă (CRT-P) după ablația nodului AV.	IIb	C	261, 262
Monitorizarea Holter ECG/48 ore la 6-12 luni pentru detectarea FA ar trebui realizată la pacienții în ritm sinusal care au diametrul AS ≥ 45 mm.	IIa	C	72
Procedurile de ablație în timpul miectomiei septale pot fi efectuate la pacienții cu CMH și FA simptomatică.	IIb	C	362
Terapia antiplachetară cu aspirină 75- 100 mg și clopidogrel 75 mg zilnic (când există un risc mic de sângerare) ar trebui luată în considerare dacă pacienții refuză să folosească medicamente anticoagulante orale (activitativă K sau noi anticoagulante orale).	IIa	B	363
Când tratamentul cu activitativă K cu doze ajustate (INR 2-3) nu poate fi folosit din cauza incapacității de a menține anticoagularea terapeutică, reacțiilor adverse la activitativă K sau imposibilității monitorizării INR- un inhibitor direct de trombină (dabigatran) sau un inhibitor oral al factorului Xa (rivaroxaban sau apixaban) este recomandat.	I	B	364, 365
Tratamentul cu activitativă K (INR 2-3) este recomandat permanent (pe toată durata vieții), chiar dacă se obține conversia la ritm sinusal, cu excepția cazurilor în care există cauze reversibile pentru apariția FA.	I	C	261, 262

AS = atriu stâng, AV = atrio-ventricular, CMH = cardiomiopatie hipertrofică, ECG = electrocardiogramă, FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng, HAS-BLED (hipertensiune arterială, funcție renală/hepatică anormală, accident vascular cerebral, istoric de hemoragie, INR labil, vârsta > 65 ani, consum de alcool/ administrare concomitentă a altor medicamente cu risc hemoragic), INR = international normalized ratio

^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

9.5 Moartea subită cardiacă

Pentru majoritatea seriilor actuale de pacienți adulți cu CMH se raportează o incidență anuală a decesului de cauză cardiovasculară de 1-2%, principalele cauze de deces fiind moartea subită cardiacă, insuficiența cardiacă și evenimentele tromboembolice³⁶⁶. Cea mai frecventă aritmie fatală înregistrată este fibrilația ventriculară spontană, dar sunt descrise și asistola, blocul atrioventricular și activitatea electrică fără puls^{239,367-371}.

9.5.1 Evaluarea clinică a riscului

Estimarea riscului de moarte subită cardiacă reprezintă o parte integrală a managementului pacienților cu CMH. O bază largă de dovezi susțin că, la adolescenți și adulți, evaluarea riscului ar trebui să se bazeze pe istoricul familial, examenul clinic, monitorizarea ECG ambulatorie pentru 48 de ore, ecocardiografia transtoracică (sau rezonanța magnetică cardiacă în cazul unei ferestre ecografice dificile) și un test de efort limitat de simptome. Elementele clinice care sunt asociate cu un risc crescut de moarte subită cardiacă și care au fost utilizate în ghidurile anterioare pentru estimarea riscului sunt prezentate în **Tabelul 7**.

9.5.2 Modele pentru estimarea riscului de moarte subită cardiacă

Studiile clinice realizate pentru alte boli cardiovasculare au arătat că implantarea unui cardiodefibrilator pentru prevenția primară și secundară poate reduce mortalitatea^{382,383}; totuși pragul de risc care justifică implantarea unui dispozitiv este, de obicei, mai degrabă definit de caracteristicile clinice ale populației înrolate în astfel de studii, decât de o definiție a priori a riscului acceptabil. Acest fapt determină o serie de inconsecvențe deoarece caracteristicile populațiilor implicate în studii variază. De asemenea, este posibil ca factori sociali, economici și culturali să influențeze recomandările propuse de ghiduri.

Nu există trialuri randomizate sau modele de predicție prospective validate care pot fi folosite pentru a ghida implantarea cardiodefibrilatoarelor pacienților cu CMH. Recomandările sunt, în schimb, bazate pe studii observaționale, retrospective, de tip cohortă care au determinat relația dintre caracteristici clinice și prognostic.

În versiunea anterioară a acestui ghid³⁸⁴ și într-un ghid mai recent al *American College of Cardiology*

Tabelul 7. Elementele clinice majore asociate cu un risc crescut de moarte subită cardiacă la adulți	
Factor de risc	Comentariu
Vârsta	<ul style="list-style-type: none"> Efectul vârstei asupra MSC a fost analizat în mai multe studii^{73,82,99,208,244,372-374} și două au arătat o asociere semnificativă, cu creșterea riscului de MSC la pacienții mai tineri^{73,99}. Anumiți factori de risc sunt mai importanți la pacienții mai tineri, mai ales TVNS⁶⁹, HVS severă²⁷⁵ și sincopa neexplicată⁹⁹.
Tahicardia ventriculară nesuținută (TVNS)	<ul style="list-style-type: none"> TVNS (definită ca ≥ 3 extrasistole ventriculare consecutive cu o frecvență ≥ 120 bpm cu durată < 30 secunde) apare la 20-30% dintre pacienți în timpul monitorizării ECG ambulatorie și este un predictor independent pentru MSC^{69,73,83,246,248,374}. Nu există dovezi că frecvența, durata sau AV a TVNS influențează riscul de MSC^{69,376}.
Grosimea maximă a peretelui ventriculului stâng	<ul style="list-style-type: none"> Severitatea și extensia HVS evaluate prin ecocardiografie transtoracică sunt asociate cu riscul de MSC^{69,120,121,373}. Câteva studii au identificat cel mai mare risc de MSC la pacienții cu o grosime maximă a peretelui ventricular ≥ 30 mm, dar există puține date despre pacienții cu hipertrofie extremă (≥ 35 mm)^{69,73,120,247,248,373,377,378}.
Istoricul familial de MSC la vârsta tânără	<ul style="list-style-type: none"> Deși definițiile variază^{273,120,372,377}, istoricul familial de MSC este, de obicei, considerat semnificativ dacă una sau mai multe rude de gradul întâi și sau fără diagnostic de CMH au decedat subit la vârsta < 40 ani sau dacă s-a produs MSC la orice vârstă a unei rude de gradul întâi cu diagnostic stabilit de CMH.
Sincopa	<ul style="list-style-type: none"> Sincopa este comună la pacienții cu CMH, dar este dificil de evaluat, putând avea multiple cauze³⁷⁹. Sincopa non-neurocardiogenă pentru care nu există o explicație după investigații se asociază cu risc crescut de MSC^{73,83,99,244,246-248}. Episoadele produse în 6 luni de evaluare pot avea o valoare predictivă mai mare pentru MSC⁹⁹.
Diametrul atriului stâng	<ul style="list-style-type: none"> Doau studii au raportat o asociere pozitivă între mărimea AS și MSC^{73,99}. Nu există date privind asocierea dintre MSC și aria sau volumul AS. Măsurarea dimensiunii AS este importantă și pentru evaluarea riscului de FA (vezi secțiunea 9.4).
Obstrucția în tractul de ejeție al ventriculului stâng	<ul style="list-style-type: none"> Mai multe studii au raportat o asociere semnificativă între obstrucția în TEVS și MSC^{73,82,83,246,372,380}. Rămân câteva întrebări fără răspuns, legate de importanța prognostică a obstrucției în TEVS provocate și de impactul tratamentului (medical sau invaziv) asupra MSC.
Răspunsul tensiunii arteriale la efort	<ul style="list-style-type: none"> Aproximativ o treime dintre pacienții adulți cu CMH prezintă un răspuns anormal al TA sistolice la efort, caracterizat prin hipotensiune progresivă sau incapacitatea de a crește TA sistolică, care este cauzat de scăderea inadecvată a rezistenței vasculare sistemice și de rezerva scăzută a debitului cardiac^{241,381}. Au fost raportate diferite definiții pentru răspunsul tensiional anormal la pacienții cu CMH^{69,83,246,377}, acest ghid definește răspunsul anormal al TA la efort ca incapacitatea de a crește TA sistolică cu cel puțin 20 mmHg la efort maxim față de valoarea de repaus sau scăderea cu > 20 mmHg față de TA maximă²³⁷. Răspunsul tensiional anormal la efort este asociat cu un risc mai mare de MSC la pacienții cu vârstă ≤ 40 ani²³⁷, dar semnificația prognostică la pacienții > 40 de ani nu este cunoscută.

AS = atriu stâng, AV = alura ventriculară, CMH = cardiomiopatie hipertrofică, ECG = electrocardiogramă, FA = fibrilație atrială, HVS = hipertrofie ventriculară stângă, MSC = moarte subită cardiacă, TA = tensiune arterială, TEVS = tract de ejeție al ventriculului stâng, TVNS = tahicardie ventriculară nesuținută

Foundation/ American Heart Association³⁸⁵ un număr redus de caracteristici clinice (prezența tahicardiei ventriculare nesuținute, grosimea maximă a peretelui ventricular stâng ≥ 30 mm, istoricul familial de moarte subită cardiacă, sincopa neexplicată și răspunsul tensiional anormal la efort) au fost folosite pentru a estima riscul și pentru a ghida terapia prin ICD (implantabile cardiodefibrilator). Acest mod de abordare are anumite limite: în mod specific, se estimează riscul relativ și nu cel absolut; nu ține cont de efectul diferit pe care îl au anumiți factori de risc³⁸⁶, iar unii factori, precum grosimea peretelui ventricular stâng, sunt tratați ca variabile binare, deși ei sunt asociați cu o creștere continuă a riscului¹²¹. În consecință, algoritmi actuali de estimare a riscului au o capacitate modestă de diferențiere între pacienții cu risc mare și cei cu risc scăzut³⁸⁶.

Alte caracteristici, precum fibroza miocardică (evaluată prin imagistică de tip rezonanță magnetică cu contrast), anevrismele apicale ventriculare stângi și prezența mai multor mutații ale genelor care codifică proteinele sarcomerice, au fost propuse ca elemente suplimentare de diferențiere care să ajute ghidarea terapiei prin ICD la indivizii cu risc intermediar, dar există puține date care să susțină această abordare^{33,129,144}.

Recent, un studiu de tip cohortă, multicentric, retrospectiv, longitudinal care a inclus 3675 de pacienți, cunoscut ca HCM Risk - SCD, a dezvoltat și validat un nou model de predicție a riscului de moarte subită

cardiacă⁷³. Scorul HCM Risk - SCD folosește variabile predictive care au fost asociate cu un risc crescut de moarte subită cardiacă în cel puțin o analiză multivariabilă publicată (a se vedea Tabel 5 online)⁷³. Scorul nu include răspunsul anormal al tensiunii arteriale la efort ca marker de risc. Modelul oferă estimări individuale ale riscului de moarte subită cardiacă la 5 ani, iar la compararea directă cu un model ce folosește patru factori de risc majori s-a constatat că are o putere de predicție mai bună (îmbunătățirea C-index de la 0,54 la 0,7), comparabilă cu a unor algoritmi de predicție similari, precum scorul CHA₂DS₂-VASc⁷³.

Formula pentru calcularea scorului HCM Risk- SCD care permite estimarea riscului este următoarea:

Probabilitatea moarte subită cardiacă la 5 ani = $1 - 0,998 \exp(\text{index prognostic})$

unde indexul prognostic = $[0,15939858 \times \text{grosimea maximă a peretelui ventricular stâng (mm)}] - [0,00294271 \times \text{grosimea maximă a peretelui ventricular stâng}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + [0,0259082 \times \text{diametrul atriului stâng (mm)}] + [0,00446131 \times \text{gradientul maxim (repaus/ Valsalva) în tractul de ejeție al ventriculului stâng (mm Hg)}] + [0,4583082 \times \text{istoric familial de moarte subită cardiacă}] + [0,82639195 \times \text{tahicardie ventriculară nesuținută}] + [0,71650361 \times \text{sincopă neexplicată}] - [0,01799934 \times \text{vârsta la momentul evaluării (ani)}]$.

N.B. În modelul de estimare a riscului HCM Risk-SCD a existat o relație non- liniară între riscul de

Recomandări pentru prevenția morții subite cardiace			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Evitarea sporturilor de competiție este recomandată pacienților cu CMH.	I	C	395
Implantarea unui cardiodefibrilator este recomandată pentru pacienții care au supraviețuit unui stop cardiac prin fibrilație sau tahicardie ventriculară sau care prezintă TV susținute spontane care produc sincopă sau instabilitate hemodinamică și care au o speranță de viață >1 an.	I	B	327, 367, 391-393
HCM Risk-SCD este recomandat ca metodă de estimare a riscului de MSC la 5 ani la pacienții cu vârstă ≥16 ani fără istoric de FV/TV resuscitate sau TV susținută spontană cu sincopă sau instabilitate hemodinamică.	I	B	73
Se recomandă ca riscul de MSC la 5 ani să fie estimat la prima evaluare și reevaluat la intervale de 1-2 ani sau ori de câte ori apare o modificare a statusului clinic.	I	B	73
Implantarea unui cardiodefibrilator ar trebui realizată la pacienții cu un risc estimat de MSC la 5 ani ≥6% și o speranță de viață >1 an, după o evaluare clinică amănunțită care ține cont de complicațiile pe termen lung și de impactul implantării cardiodefibrilatorului asupra stilului de viață, stării socio-economice și psihologice.	IIa	B	73, 327, 393, 396
Implantarea unui cardiodefibrilator poate fi luată în considerare la pacienții cu un risc estimat de MSC la 5 ani ≥4%, dar <6%, care au speranță de viață >1 an, după o evaluare clinică amănunțită care ține cont de complicațiile pe termen lung și de impactul implantării cardiodefibrilatorului asupra stilului de viață, stării socio-economice și psihologice.	IIb	B	73, 327, 393, 396
Implantarea unui cardiodefibrilator poate fi luată în considerare la pacienții cu un risc estimat de MSC la 5 ani <4% numai dacă acești pacienți asociază elemente cu importanță prognostică dovedită și când evaluarea complicațiilor pe termen lung și a impactului implantării cardiodefibrilatorului asupra stilului de viață, stării socio-economice și psihologice sugerează un beneficiu net al tratamentului intervențional.	IIb	B	73, 327, 393, 396
Implantarea unui cardiodefibrilator nu este recomandată pacienților cu un risc estimat de MSC la 5 ani <4% și care nu asociază alte elemente cu importanță prognostică dovedită.	III	B	73, 327, 393, 396

FV = fibrilație ventriculară, MSC = moarte subită cardiacă, TV = tahicardie ventriculară
^a Ghidul ESC definește sportul de competiție ca implicarea de tip amator sau profesionist într-o activitate fizică regulată și participarea la competiții oficiale (a se vedea ghidul ESC pentru mai multe detalii)³⁹⁵.
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

moarte subită cardiacă și grosimea maximă a peretelui ventriculului stâng⁷³. Această relație este reprezentată în scorul de predicție prin prezența grosimii maxime a peretelui ventricular ca termen ridicat la pătrat.

9.5.3 Prevenția morții subite cardiace

9.5.3.1 Limitarea efortului

Deși aritmiile ventriculare susținute documentate induse de efort sunt rare²⁴⁶ și majoritatea descărcărilor cardiodefibrilatorului implantabil pentru aritmii ventriculare se produc în absența tahicardiei sau a efortului fizic^{387,388}, pacienții cu CMH trebuie sfătuiți să nu participe la competiții sportive și să nu practice activități fizice intense, mai ales dacă prezintă factori de risc pentru moarte subită cardiacă sau obstrucție în tractul de eiecție al ventriculului stâng.

9.5.3.2 Medicația antiaritmică

Nu există studii controlate, randomizate care să susțină folosirea antiaritmicelelor pentru prevenția morții subite cardiace la pacienții cu CMH. Amiodarona a fost asociată cu o incidență mai mică a morții subite într-un mic studiu observațional care a inclus pacienți cu tahicardii ventriculare nesusținute documentate la monitorizarea Holter, iar în altele a crescut pragul de apariție a fibrilației ventriculare, dar studiile observaționale sugerează că amiodarona nu reușește prevenția morții subite în toate cazurile^{389,390}. Disopiramida nu pare să aibă un impact semnificativ asupra riscului de moarte subită cardiacă²⁶⁷.

9.5.3.3 Cardiodefibrilatoarele implantabile

9.5.3.3.1 Prevenția secundară. Pacienții cu CMH care au supraviețuit unui episod de fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară susținută au un risc foarte mare de apariție a aritmiilor maligne ulterior și trebuie să beneficieze de implantarea unui cardiodefibrilator^{327,391-393}. În practica clinică, acest grup populațional este foarte restrâns, iar decizia implantării cardiodefibrilatorului reprezintă rar o dilemă³²⁷. Există puține date legate de aritmiile ventriculare induse de efort, dar rezultatele unui studiu sugerează că acestea sunt asociate cu un risc crescut de moarte subită cardiacă²⁴⁶.

9.5.3.3.2 Prevenția primară

Identificarea persoanelor fără istoric de fibrilație ventriculară care au un risc crescut de moarte subită cardiacă rămâne o provocare. Numai un mic subgrup de pacienți la care s-a implantat un cardiodefibrilator primesc șocuri electrice potențial salvatoare de viață³⁹⁴. În același timp, un număr mare de purtători de cardiodefibrilatoare primesc șocuri inadecvate și dezvoltă complicații legate de implant³²⁷.

Autorii acestui ghid recomandă ca pacienții să fie supuși unei evaluări clinice standardizate (a se vedea Tabelul 5 online și Figura 7) prin care să se identifice un set predefinit de variabile cu valoare prognostică, ce sunt utilizate pentru estimarea riscului la 5 ani de moarte subită cardiacă folosind modelul HCM Risk-SCD (un calculator online este oferit împreună cu acest ghid prin accesarea paginii de web www.escardio.org).

org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/hypertrophic-cardiomyopathy.aspx).

Modelul HCM Risk- SCD permite încadrarea în una din cele trei categorii de risc determinate prin consens (risc mare, intermediar și mic) așa cum prezintă Figura 7. Recomandările pentru implantarea unui cardiodefibrilator pentru fiecare categorie de risc iau în considerare nu numai riscul statistic absolut, ci și vârsta și starea generală de sănătate a pacientului, precum și factorii socio-economici și impactul psihologic al tratamentului. Recomandările sunt suficient de flexibile încât să țină cont de scenariile care nu sunt cuprinse de modelul HCM Risk- SCD.

Scorul de estimare a riscului de moarte subită cardiacă nu trebuie folosit pentru pacienți cu vârsta <16 ani, pentru atleți sau pacienți cu boli metabolice/ infiltrative (de exemplu boala Anderson-Fabry) sau sindroame (de exemplu sindrom Noonan). Modelul nu folosește gradientul în tractul de ejeție al ventriculului stâng indus de efort și nu a fost validat pentru evaluarea riscului de moarte subită cardiacă înainte sau după miectomie sau ablație septală cu alcool.

Deoarece relația dintre grosimea maximă a peretelui ventriculului stâng și risc nu este liniară, riscul de moarte subită calculat poate fi eronat la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă severă (≥ 35 mm). Astfel pot fi generate valori mici ale riscului la această categorie de bolnavi, însă așa cum este menționat de datele pe care se bazează modelul, rata morții subite cardiace este foarte mică în acest grup. Acest fenomen a mai fost observat în cel puțin un studiu anterior⁹⁹.

În așteptarea unor studii viitoare, scorul de risc trebuie folosit cu prudență pentru pacienții la care grosimea maximă a peretelui ventricular este ≥ 35 mm.

Cardiodefibrilatoarele implantabile nu sunt recomandate când riscul estimat de moarte subită cardiacă la 5 ani este <4% și nu există alte elemente clinice cu potențială importanță prognostică (de exemplu multiple morți subite la vârstă tânără în familie sau un răspuns anormal al tensiunii arteriale la efort). Când sunt prezente astfel de situații, decizia privind implantarea unui cardiodefibrilator trebuie luată pentru fiecare caz în parte ținând cont de raportul dintre beneficiu și riscul pe termen lung dat de prezența complicațiilor și de impactul implantării cardiodefibrilatorului asupra stilului de viață, statusului socio-economic și sănătății psihice.

9.5.3.3.3 Aspecte practice privind implantarea cardiodefibrilatoarelor

Anterior implantării unui cardiodefibrilator, pacienții trebuie informați despre riscul șocurilor inadecvate, complicațiilor legate de implant și despre implicațiile sociale și ocupaționale (inclusiv restricțiile pentru conducerea autovehiculelor) ale implantării unui cardiodefibrilator. Studiile care evaluează rolul testării defibrilării la momentul cardioimplantului sunt în desfășurare, dar praguri înalte de defibrilare au fost raportate la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă severă și la cei aflați în tratament cu amiodaronă³⁹⁷⁻⁴⁰⁰. Până când date specifice pacienților cu CMH vor fi disponibile, testarea defibrilării poate fi realizată în funcție de decizia clinicianului. Pentru pacienții cu un prag mare de defibrilare sau la care nu s-a reușit cardioversia la momentul testării, opțiunile sunt reprezentate de implantarea subpectorală și de manevre standard, precum inversarea polarității vectorului corespunzător șocului electric, schimbarea înclinării șocului electric, includerea/ excluderea unui dispozitiv la nivelul venei cave superioare urmată de retestare și, dacă este necesar, implantarea unui circuit subcutanat.

Dispozitivul ar trebui programat să identifice fibrilația ventriculară la frecvențe >220/minut pentru a minimaliza șocurile pentru fibrilație atrială cu conducere rapidă. O zonă de discriminare a tahicardiei supraventriculare, adaptată caracteristicilor pacientului, poate fi, de asemenea, avută în vedere. Studii observaționale au arătat că pacingul antitahicardic este eficient pentru oprirea aritmiilor ventriculare în CMH, dar nu reduce incidența șocurilor inadecvate^{387,401}. Deoarece electrozii atriali nu reduc incidența șocurilor inadecvate^{327,393,396}, majoritatea pacienților necesită un singur electrod ventricular. Excepțiile sunt reprezentate de pacienții cu obstrucție în tractul de ejeție al ventriculului stâng, la care un electrod atrial oferă opțiunea pentru un pacing cu întârziere atrio-ventriculară mică și de pacienții în ritm sinusal cu disfuncție sistolică ventriculară stângă, la care terapia de resincronizare cardiacă poate fi de preferat (a se vedea secțiunea 9.3.1.2). Având în vedere rezultatele studiului MADIT- RIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial- Reduce Inappropriate Therapy*), programarea numai pentru șoc electric poate fi considerată pentru preveția primară, deși acest trial a inclus pacienți cu fracție de ejeție ventriculară stângă redusă⁴⁰².

Beta-blocantele și/ sau amiodaronă sunt recomandate pacienților cu cardiodefibrilator implantabil care continuă să aibă aritmii ventriculare simptomatice sau

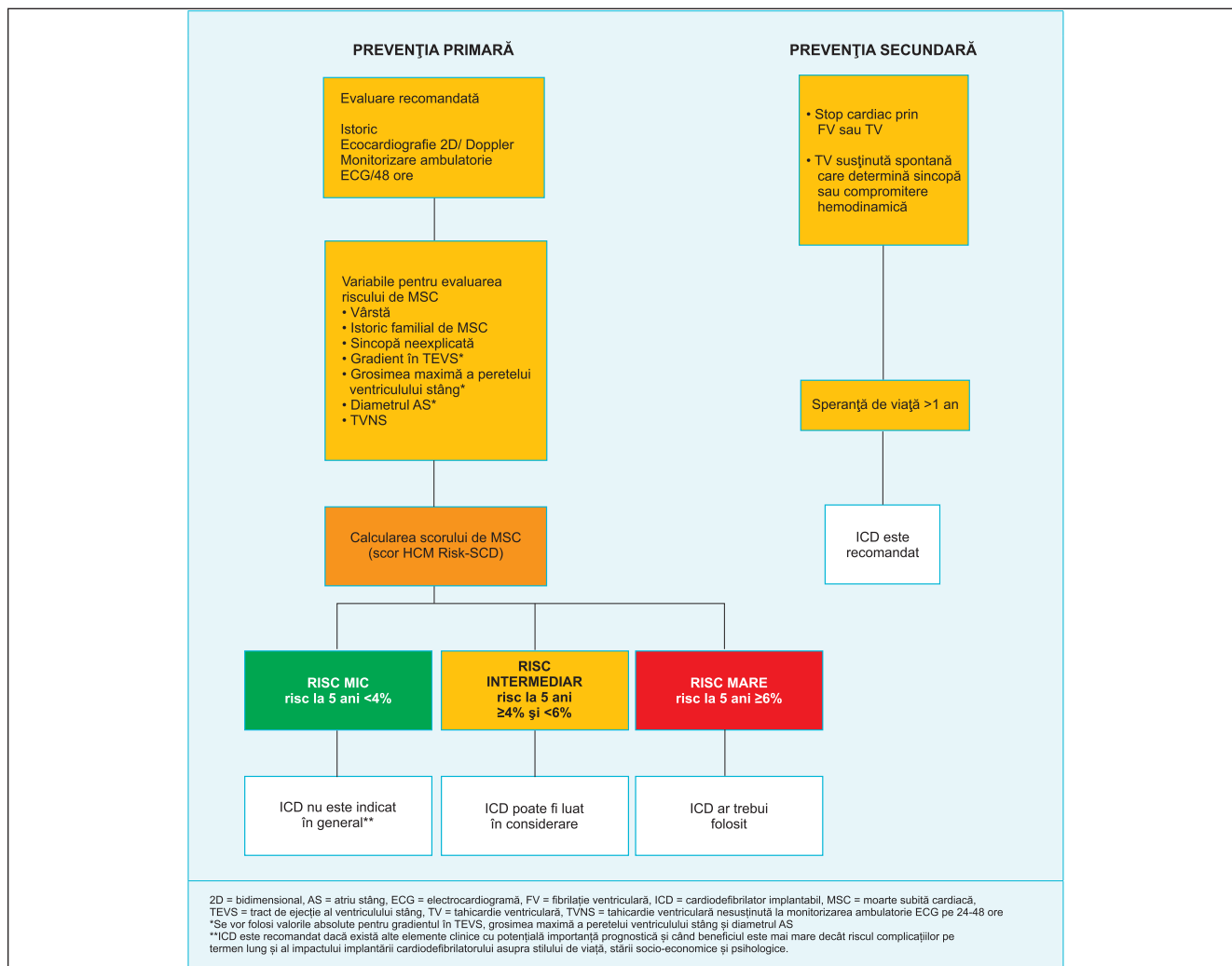


Figura 7. Strategia pentru implantarea cardiodefibrilatoarelor.

care primesc șocuri recurente în pofida tratamentului optimal și reprogramării dispozitivului²¹⁹. Studiul electrofiziologic este recomandat pacienților cu cardiodefibrilatoare implantabile care au primit șocuri inadecvate determinate de tahicardii supraventriculare, cu scopul de a identifica și trata orice substrat aritmic care se pretează la ablație⁴⁰³.

Un cardiodefibrilator cu sistemul de electrozi subcutanat a fost recent dezvoltat (S- ICDTM, Boston Scientific) și aprobat de FDA, putând fi luat în considerare la pacienții cu CMH care nu au indicație de pacing⁴⁰⁴. O atenție deosebită trebuie acordată pentru asigurarea detectării optime a undei R în repaus și la efort, cu scopul de a evita șocuri inadecvate produse prin detectarea eronată a undei T. Toții pacienții trebuie să aibă mai mult de un vector ECG pentru screening, pentru a permite programarea alternativă dacă se produce detectarea eronată^{405,406}. Rezultatele provenite dintr-un re-

gistru multicentric care a inclus 58 de pacienți cu CMH au oferit date preliminare de eficacitate și siguranță⁴⁰⁷.

9.5.4 Riscul de moarte subită la copii

Implantarea unui cardiodefibrilator (epicardic dacă este necesar) este indicată la copiii care au prezentat aritmii ventriculare maligne. La copiii cu vârste sub 8 ani, stratificarea clinică a riscului pentru a stabili necesitatea profilaxiei primare cu un cardiodefibrilator este îngreunată de lipsa studiilor clinice. Riscul de deces sau transplant cardiac este mai mare la copii și la pacienții cu boli metabolice moștenite sau cu sindroame malformative.⁴⁰⁸ Există un consens general, ca și la adulți, că hipertrofia ventriculară stângă severă, sincopa neexplicată, prezența tahicardiei ventriculare nesusținute și istoricul familial de moarte subită reprezintă factori majori de risc pentru moartea subită cardiacă⁴⁰⁹. Definiția hipertrofiei ventriculare stângi severe la copii și preadolescenți a fost evaluată folosind diferite strategii

Recomandări privind aspectele practice ale implantării cardiodefibrilatoarelor			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Înainte de implantarea cardiodefibrilatorului, pacienții trebuie informați despre riscul șocurilor inadecvate, al complicațiilor legate de implant și despre implicațiile sociale, ocupaționale și asupra conducerii autovehiculelor ale dispozitivului.	I	C	219, 327
Beta-blocantele și/sau amiodarona sunt recomandate pacienților cu cardiodefibrilator care au aritmii ventriculare simptomatice sau primesc șocuri recurente în ciuda tratamentului optim și reprogramării dispozitivului.	I	C	219, 403
Studiul electrofiziologic este recomandat pacienților cu cardiodefibrilator cu șocuri inadecvate determinate de tahicardii supraventriculare regulate, pentru a identifica și trata orice substrat aritmice care poate fi ablat.	I	C	403
Un cardiodefibrilator cu sistemul de electrozi subcutanat (S-ICD) poate fi luat în considerare pentru pacienții cu CMH fără indicație de cardiostimulare.	IIb	C	407
^a Clasa de recomandare ^b Nivelul de evidență ^c Referința (e) care susține recomandările			

Recomandări pentru implantarea cardiodefibrilatoarelor la copii			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Implantarea unui cardiodefibrilator este recomandată pentru copiii care au supraviețuit unui stop cardiac sau au prezentat tahicardii ventriculare susținute documentate.	I	B	409, 414, 414
Implantarea unui cardiodefibrilator ar trebui realizată la copiii cu doi sau mai mulți factori majori de risc* după consiliere adecvată și când o evaluare a riscului complicațiilor pe termen lung și a impactului cardiodefibrilatorului asupra stilului de viață și stării psihologice sugerează un beneficiu net al tratamentului intervențional.	IIa	C	377, 409, 414
Implantarea unui cardiodefibrilator poate fi luată în considerare pentru copiii cu un singur factor de risc major* după consiliere adecvată și când o evaluare a riscului complicațiilor pe termen lung și a impactului cardiodefibrilatorului asupra stilului de viață și stării psihologice sugerează un beneficiu net al tratamentului intervențional.	IIb	C	409
^a Clasa de recomandare ^b Nivelul de evidență ^c Referința (e) care susține recomandările * Factori de risc majori pentru moarte subită cardiacă în populația pediatrică: grosimea maximă a peretelui ventriculului stâng ≥ 30 mm sau un scor $Z \geq 6$, sincopa neexplicată, tahicardie ventriculară nesusținută (≥ 3 extrasistole ventriculare consecutive cu o frecvență ≥ 120 bpm cu durată < 30 secunde), istoric familial de moarte subită cardiacă (una sau mai multe rude de gradul întâi cu sau fără diagnostic de CMH au decedat subit la vârstă < 40 ani sau dacă s-a produs MSC la orice vârstă a unei rude de gradul întâi cu diagnostic stabilit de CMH).			

și măsurători^{410,411}. Recomandarea acestui ghid este ca grosimea maximă a peretelui ventriculului stâng ≥ 30 mm sau un scor $Z \geq 6$ să fie considerate elemente cu risc major de moarte subită cardiacă în populația pediatrică⁴¹⁰.

Implantarea unui cardiodefibrilator ar trebui luată în considerare pentru copiii care au doi sau mai mulți factori de risc majori. Defibrilatoarele unicamerale sunt adecvate în majoritatea cazurilor și reduc riscul complicațiilor⁴¹². În cazuri selecționate, implantarea unui cardiodefibrilator poate fi avută în vedere și la pacienți cu un singur factor de risc, după o analiză atentă a riscurilor și beneficiilor implantării dispozitivului, pentru copil și familie.

9.6 Bradicardia și blocul atrioventricular simptomatice

Bradicardia simptomatică determinată de disfuncția nodului sinusal și blocul atrioventricular sunt relativ neobișnuite la pacienții cu CMH și ar trebui tratate conform ghidului ESC actual²⁴⁹. Prezența blocului atrioventricular ar trebui să ridice suspiciunea existenței unor subtipuri genetice particulare (desmină, FHL1, PRKAG2) la pacienții mai tineri și a amiloidozei și a bolii Anderson-Fabry la pacienții mai vârstnici (a se vedea secțiunea 5 legată de diagnosticul cardiomiopatiei hipertrofice). În mod contrar, incompetența cronotropă este destul de frecventă (mai ales la pacienții cu boală Anderson-Fabry) și reprezintă o cauză importan-

tă de limitare a capacității de efort⁴¹⁵. Dacă blocul atrioventricular este secundar medicației, dozele ar trebui ajustate și necesitatea cardiostimulării reevaluată.

Beneficiul cardiostimulării în tratamentul intoleranței la efort este incert. Riscurile pacingului cronic la nivelul ventriculului drept în CMH asupra funcției ventriculare stângi nu sunt cunoscute, dar pacingul bi-ventricular ar trebui folosit cât mai rar pe cât posibil, cu excepția cazurilor când se impune pentru tratamentul obstrucției în tractul de eiecție al ventriculului stâng. Terapia de resincronizare cardiacă (CRT-P) ar trebui considerată pentru pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă (fracție de eiecție $< 50\%$)^{339,416}.

9.7 Tahicardia ventriculară

Tahicardia ventriculară nesusținută (definită ca trei sau mai multe extrasistole ventriculare cu o frecvență ≥ 120 /min, cu durată < 30 secunde) este o descoperire frecventă la monitorizarea ECG ambulatorie^{69,70,417,418}. Prevalența sa crește cu vârsta și se corelează cu grosimea peretelui ventricular stâng și cu prezența captării tardive de gadolinium la rezonanța magnetică^{69,140}. Tahicardia ventriculară nesusținută este un factor de risc pentru moartea subită cardiacă, dar nu necesită în general tratament antiaritmice. Apariția sa în timpul sau imediat după efort este foarte rară, dar poate fi asociată cu un risc mai mare de moarte subită²⁴⁶.

Tahicardia ventriculară monomorfa susținută documentată (≥ 30 secunde) este rară, dar poate fi mai frec-

Recomandări privind urmărirea de rutină			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
O evaluare clinică, inclusiv ECG cu 12 derivații și ecografie transtoracică, este recomandată la fiecare 12-24 luni la pacienții stabili clinic.	I	C	68,72,74,84,85
O evaluare clinică, inclusiv ECG cu 12 derivații și ecografie transtoracică, este recomandată ori de câte ori este prezentă o modificare a simptomelor.	I	C	68,72,74,84,85
Monitorizarea ambulatorie ECG timp de 48 de ore se recomandă la fiecare 12-24 de luni la pacienții stabili clinic, la fiecare 6-12 luni la pacienții în ritm sinusal care prezintă dimensiunea atriului stâng >45 mm și ori de câte ori pacienții reclamă noi palpitații.	I	C	69-73
CMR poate fi luat în considerare la fiecare 5 ani la pacienții stabili clinic sau la fiecare 2-3 ani la pacienții cu simptome progresive.	IIb	C	424
Testarea apariției simptomelor induse de efort poate fi luată în considerare la fiecare 2-3 ani la pacienții stabili clinic sau anual la pacienții cu simptome progresive.	IIa	C	425
Testul cardiopulmonar (atunci când este disponibil) poate fi luat în considerare la fiecare 2-3 ani la pacienții stabili clinic sau anual la pacienții cu simptome progresive.	IIb	C	233,426

CMR = rezonanță magnetică cardiacă; ECG = electrocardiogramă; TTE = ecocardiografie transtoracică.
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

ventă la pacienții cu anevrisme apicale de ventricul stâng^{256,419}. Excluderea bolii arteriale coronariene ar trebui realizată la pacienții cu episoade prelungite sau simptomatice sau la cei care asociază factori de risc pentru ateroscleroză. Nu există date care să susțină că tahicardia ventriculară susținută bine tolerată hemodinamic determină un prognostic mai prost decât tahicardia ventriculară nesusținută, dar ea ar trebui considerată factor de risc pentru moartea subită cardiacă. Pacienții cu tahicardii ventriculare prost tolerate ar trebui să beneficieze de implantarea unui cardiodefibrilator și de tratament cu beta-blocante sau amiodaronă, pentru a suprima noi episoade. Când există dovada unei origini focale, studiul electrofiziologic și ablația pot fi avute în vedere⁴²⁰⁻⁴²².

10. RECOMANDĂRI PRIVIND URMĂRIREA DE RUTINĂ

În general, pacienții cu CMH necesită monitorizare pe tot parcursul vieții în vederea detectării modificărilor în privința simptomelor, riscului de reacții adverse, obstrucției în tractul de ejeție al ventriculului stâng, funcției ventriculare stângi și a ritmului cardiac.

Există o serie de date longitudinale cu privire la frecvența modificărilor simptomelor sau funcției cardiace, dar studiile transversale indică faptul că prevalența aritmiilor atriale și a disfuncției sistolice crește cu înaintarea în vârstă^{222,224,225,423}. Frecvența monitorizării este determinată de gravitatea afecțiunii, de vârstă și de simptome. O examinare clinică, inclusiv ECG cu 12 derivații și ecocardiografie transtoracică ar trebui efectuate la fiecare 1-2 ani sau mai devreme dacă pacienții acuză noi simptome de insuficiență cardiacă. Electrocardiograma în ambulatoriu se recomandă a fi efectuată anual (sau la fiecare 6 luni dacă este prezentă dilatarea atrială stângă ≥ 45 mm) pentru detectarea aritmiilor atriale sau ventriculare asimptomatice și este indicată ori de câte ori pacienții prezintă sincope sau palpitații.

Atunci când este disponibil, testul cardiopulmonar poate furniza dovezi obiective privind agravarea bolii,

dar trebuie efectuat exclusiv la fiecare 2-3 ani, cu excepția cazului în care apare o modificare a simptomelor. Există o serie de date cu privire la modificările de fibroză miocardică decelate la rezonanța magnetică pe parcursul urmăririi, dar atunci când este disponibilă, evaluarea pe bază de rezonanță magnetică poate fi efectuată la cinci ani sau la fiecare 2-3 ani la pacienții care prezintă progresia bolii⁴²⁴. O evaluare completă, inclusiv ECG, ecocardiografie transtoracică și monitorizarea ambulatorie ECG, trebuie efectuată într-un interval de 1-3 luni și la 6-12 luni după terapiile invazive de ablație septală.

11. REPRODUCEREA ȘI CONTRACEPȚIA

11.1 Introducere

Sarcina este asociată cu modificări fiziologice, inclusiv creșterea cu 40-50% a volumului plasmatic și a debitului cardiac, a reducerii rezistenței vasculare sistemice și a unui status hipercoagulant. Deși majoritatea femeilor cu CMH au o sarcină fără complicații, aceste modificări fiziologice sunt asociate cu risc crescut pentru mamă și făt, deoarece supraîncărcarea volemică este prost tolerată în condițiile prezenței obstrucției tractului de ejeție și a disfuncției diastolice. Consilierea adecvată și la timp privind contracepția, riscurile asociate sarcinii și riscul transmiterii bolii fătului este importantă în cazul tuturor femeilor cu CMH^{427,428}.

11.2 Contracepția și întreruperea sarcinii

Când o fată cu CMH ajunge la vârsta fertilității, aceasta trebuie să fie consiliată cu privire la metodele contraceptive sigure și eficiente, deoarece sarcinile neplanificate comportă un risc sporit⁴²⁷. Metodele de barieră (prezervative, diafragme, inele pelvine) sunt sigure, dar nu la fel de eficiente precum contraceptivele orale combinate cu spermicide (rata de eșec la 1 an 15-30%).

Contraceptivele cu doză scăzută, cu 20 mg sau 30 mg etinilestradiol sunt eficiente (deși mai puțin la adolescente) și pot fi utilizate în siguranță de majoritatea

femeilor cu CMH, cu excepția celor care prezintă un risc trombotic crescut (de ex., femeile cu insuficiență cardiacă sau fibrilație atrială), cu excepția cazului în care folosesc o terapie de anticoagulare orală adecvată. Contraceptivele orale nu sunt recomandate niciunei femei care fumează și care are vârsta peste 35 de ani sau care prezintă antecedente de tromboembolism. Contracepția de urgență este sigură în cazul femeilor cu CMH^{427,429}. Contraceptivele doar pe bază de progesteron sunt o alternativă sigură, dar eficacitatea pilulei doar pe bază de progesteron (desogestrel) depinde de complianță (administrare zilnică, cu o variație <12 ore). Alte contraceptive doar pe bază de progesteron pot fi utilizate, inclusiv injecțiile la 3 luni cu acetat de medroxiprogesteron sau implanturile dermice pe bază de progesteron, dar trebuie folosite cu atenție la femeile cu insuficiență cardiacă sistolică sau diastolică, din cauza riscului de retenție a lichidelor. Dispozitivul intrauterin (DIU) cu eliberare de levonorgestrel reprezintă o alternativă sigură și eficientă. Metodele bazate doar pe progesteron nu sunt întotdeauna tolerate din cauza pierderilor de sânge. Un DIU din cupru poate fi utilizat, dar este mai puțin eficient și este asociat cu o pierdere de sânge lunară sporită. În momentul introducerii DIU nu este necesară profilaxia antibiotică, dar pot apărea reacții vasovagale în timpul implantării, iar la femeile cu obstrucție severă în tractul de ieșire a ventriculului stâng trebuie, prin urmare, să fie implantat după un consult cardiologic și în spital.

Sterilizarea poate fi realizată în siguranță prin legarea trompelor uterine, deși trebuie avute în vedere riscurile prezentate de anestezie și tumefierea abdominală. Sterilizarea histeroscopică cu un dispozitiv Essure™ (Bayer) reprezintă o alternativă, dar poate fi, de asemenea, asociată cu reacții vasovagale^{427,429}.

Întreruperea sarcinii trebuie realizată în spital, după o consultație cu medicul cardiolog. Dilatarea și evacuarea sunt, în general, sigure; deoarece prostaglandina E1 sau E2 poate conduce la scăderea rezistenței vasculare sistemice și la creșterea frecvenței cardiace, este indicată monitorizarea hemodinamică. Prostaglandina F crește presiunea arterială pulmonară și trebuie evitată⁴²⁷.

11.3 Tratament împotriva infertilității

Fertilizarea *in vitro* poate fi asociată cu retenție de lichid și risc de tromboembolism arterial și venos. Deși este probabil sigură în cazul pacientelor cu CMH cu risc redus, aceasta trebuie evitată la pacientele cu insuficiență cardiacă sau fibrilație atrială și la femeile cu hipertrofie severă și pattern de umplere de tip restric-

tiv⁴²⁷. Când diagnosticul genetic pre-implantare (consultați secțiunea 6) reprezintă o problemă, trebuie avut în vedere riscul asociat fertilizării *in vitro*.

11.4 Consilierea preconcepție

Majoritatea femeilor cu CMH tolerează bine sarcina. Ventriculul stâng mic, hipertrofiat, poate, în majoritatea cazurilor, să se acomodeze creșterii fiziologice a volumului sanguin fără o creștere a presiunii de umplere. Cele câteva cazuri raportate de deces al mamei au apărut, în majoritatea cazurilor, la femei cunoscute ca fiind expuse unui risc foarte mare⁴³⁰⁻⁴³². Deteriorarea în timpul sarcinii apare de cele mai multe ori la femei care sunt simptomatice anterior sarcinii^{431,433,434}. Prevalența insuficienței cardiace diferă de la un studiu la altul, dar este mai probabilă la femeile care au prezentat o funcție a ventriculului stâng scăzută anterior sarcinii^{431-433,435}. Gradientii ventriculului stâng tind să înregistreze o ușoară creștere în timpul sarcinii, iar gradientii crescuți pre-sarcină au fost raportați ca asociindu-se cu mai multe complicații pe parcursul sarcinii^{430-432,434,436}. Femeile care prezintă aritmii anterior sarcinii sunt mai predispuse să experimenteze recurență în timpul sarcinii^{430,436}, dar sarcina în sine nu pare să sporească substanțial riscul producerii unei aritmii^{430,432,433,436}.

Ideal, evaluarea riscului trebuie efectuată anterior concepției, utilizând clasificarea modificată a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)⁴²⁷. Majoritatea pacienților cu CMH fac parte din Clasa II sau III OMS (Tabelul 8)⁴²⁷. Justificarea împotriva concepției (Clasa IV OMS) este prezentă la o minoritate redusă de pacienți care prezintă o disfuncție ventriculară stângă semnificativă sau obstrucție severă în tractul de ejecție simptomatică. Sarcina poate fi posibilă după ameliorarea obstrucției.

Ecocardiografia trebuie efectuată în vederea evaluării funcției ventriculare, regurgitării mitrale și a obstrucției. Testarea la efort (de preferință anterior sarcinii sau, la femeile cu sarcină asimptomatică, până la 80% din frecvența cardiacă maxim prezisă) este un instrument important în evaluarea capacității funcționale, a frecvenței cardiace și a arimiilor^{427,437}. Trebuie elaborat un plan privind utilizarea medicamentelor și urmărirea în timpul sarcinii și trebuie discutat cu pacienta și partenerul acesteia, anterior concepției⁴²⁷. Consilierea genetică este recomandată tuturor femeilor cu CMH (consultați secțiunea 6).

11.5 Managementul sarcinii și al nașterii

Femeile care se încadrează în Clasa II OMS trebuie evaluate trimestrial. Femeile din Clasa III OMS trebuie monitorizate lunar sau bilunar, în centre specializate,

Tabelul 8. Clasificarea OMS modificată privind riscul cardiovascular matern: principii și aplicabilitate

Clasa de risc	Riscul asociat sarcinii	Aplicabilitatea la CMH
I	Risc crescut nedetectat de mortalitate maternă și risc redus sau niciun risc de morbiditate	-
II	Risc redus de morbiditate maternă sau creștere moderată a morbidității	Majoritatea femeilor cu CMH: Obstrucție ușoară până la moderată; asimptomatic cu sau fără medicație, aritmii controlate optim, funcție sistolică normală sau disfuncție ușoară de ventricul stâng
III	Risc semnificativ de mortalitate maternă sau morbiditate gravă	Obstrucție severă, simptome sau aritmii în ciuda medicației optime, disfuncție sistolică moderată de ventricul stâng
IV	Risc extrem de mare de mortalitate maternă sau morbiditate gravă; sarcină contraindicată	Disfuncție sistolică severă de ventricul stâng, simptome severe date de obstrucția în tractul de ejecție a ventriculului stâng

CMH = cardiomiopatie hipertrofică; LV = ventricul stâng; LVOTO = obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng; WHO = Organizația Mondială a Sănătății.

de către o echipă multidisciplinară⁴²⁷. Atenția trebuie îndreptată asupra statusului simptomelor, a obstrucției în tractul de ejecție a ventriculului stâng, asupra aritmiilor și a funcției ventriculare. Ecocardiografia trebuie efectuată în fiecare trimestru sau atunci când apar noi simptome.

Recomandările privind utilizarea de medicamente pe durata sarcinii și alăptării sunt rezumate în Tabelul web 6⁴²⁷. Când este prescris un tratament, trebuie avute în vedere posibilele efecte nocive asupra fătului. Cu toate acestea, atât medicul, cât și pacientul trebuie să realizeze că neadministrarea tratamentului mamei poate reprezenta un pericol la adresa sănătății acesteia și, prin urmare, și a fătului (de ex. tratamentul împotriva aritmiilor ventriculare grave și terapia anticoagulantă împotriva fibrilației atriale). În cele din urmă, interesele mamei trebuie să primeze.

Betablocantele trebuie continuate, dacă au fost deja folosite anterior sarcinii (deși se recomandă re-evaluarea necesității utilizării lor), iar efectele secundare precum retardul de creștere, bradicardia neonatală sau hipoglicemia nu sunt de obicei grave și pot fi ușor gestionate. Tratamentul cu betablocante trebuie început când apar noi simptome^{427,434}. Metoprololul este cel mai frecvent utilizat; atenololul nu este recomandat deoarece a fost asociat cu un retard de creștere crescut. Ori de

câte ori sunt prescrise betablocante, se recomandă monitorizarea creșterii fătului și a stării nou-născutului.

Verapamilul și diltiazemul sunt clasificate de FDA ca aparținând Clasei C, ceea ce înseamnă că beneficiile lor potențiale le pot garanta utilizarea la femeile însărcinate, în ciuda potențialelor riscuri.

*Disopiramide trebuie utilizată numai atunci când potențialele beneficii depășesc riscurile, deoarece poate genera contracții uterine*⁴³⁸.

Amiodaronă trebuie utilizată numai atunci când este absolut necesar din cauza riscului de toxicitate tiroidiană fetală, de retard de creștere și de efecte neurologice adverse^{427,439,440}.

Pe durata sarcinii, dacă este prost tolerată, fibrilația atrială poate fi convertită la ritm sinusal. Deoarece au fost descrise puține cazuri de stres fetal imediat după conversia electrică, această procedură trebuie efectuată cu monitorizare cardiacă și eventual efectuarea unei cezariene de urgență⁴⁴¹. În cazul fibrilației atriale persistente sau paroxistice se recomandă anticoagularea cu heparină cu greutate moleculară mică cu monitorizarea anti-factor-Xa (nivelul vârfului anti-Xa 0,8-1,2 U/ml la 4-6 ore post dozaj) în primul trimestru și de la 36 de săptămâni sau cu antivitamina K în cel de-al doilea și al treilea trimestru⁴²⁷. Anticoagulatele orale noi (de ex., dabigatran, rivaroxaban) nu sunt recomandate din

Recomandări privind problemele de reproducere la femeile cu cardiomiopatie hipertrofică

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Evaluarea riscului anterior sarcinii și consilierea sunt indicate în cazul tuturor femeilor.	I	C	427,428
Consilierea privind contracepția sigură și eficientă este indicată în cazul tuturor femeilor care au ajuns la vârsta fertilității.	I	C	427,429
Consilierea privind riscul transmiterii de boli este recomandată tuturor bărbaților și femeilor anterior concepției.	I	C	427
Administrarea betablocanților (de preferință, metoprololul) trebuie continuată la femeile care le-au folosit anterior sarcinii.	IIa	C	427,434
Administrarea betablocanților (de preferință, metoprololul) trebuie începută la femeile care dezvoltă simptome în timpul sarcinii.	I	C	427,434
Ori de câte ori sunt prescrise betablocante, se recomandă monitorizarea creșterii fetale și a stării nou-născutului.	I	C	427,434
Nașterea vaginală planificată (îndusă) este recomandată ca primă opțiune la majoritatea pacienților	I	C	427
Anticoagularea terapeutică cu HGMM sau cu antagoniști ai vitaminei K, în funcție de stadiul sarcinii se recomandă în cazul fibrilației atriale.	I	C	427
Conversia trebuie avută în vedere în cazul fibrilației atriale persistente.	IIa	C	441

HGMM = heparină cu greutate moleculară mică.
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referința (e) care susține recomandările

cauza toxicității dovedite la animale și a datelor insuficiente la oameni. Când este indicat, trebuie efectuată implantarea unui pacemaker sau unui ICD în timpul sarcinii, dacă este posibil cu ghidaj ecocardiografic.

La finalul celui de-al doilea trimestru, o echipă multidisciplinară trebuie să elaboreze un plan de naștere. Nașterea vaginală planificată este în general preferată, deși femeile asimptomatice cu forme ușoare ale bolii pot intra în travaliu spontan. Cezariana este în principal efectuată din motive obstetrice, dar trebuie avută în vedere la pacientele cu obstrucție severă a tractului de ejecție a ventriculului, naștere prematură în timpul terapiei cu anticoagulate orale sau la cele cu insuficiență cardiacă gravă. Anestezia epidurală și cea spinală sunt benefice în cazul diminuării durerii și a stresului, dar trebuie aplicate corespunzător pentru a se evita vasodilatația și hipotensiunea, în special când există obstrucție severă. Anestezia spinală administrată printr-o singură injecție trebuie evitată^{427,442}. În timpul sarcinii, monitorizarea frecvenței și ritmului cardiac trebuie avute în vedere la pacientele cu un risc crescut de dezvoltare de aritmii⁴³⁴. Ocitocina trebuie administrată încet numai sub formă de perfuzie, pentru a se evita hipotensiunea și tahicardia.

Din cauza riscului crescut de apariție a edemului pulmonar cauzat de comutările de lichid post-naștere, monitorizarea clinică trebuie continuată timp de 24-48 de ore⁴²⁷. În timpul nașterii vaginale, nu este necesară dezactivarea ICD-ului.

12. ASPECTE SPECIALE

12.1 Diagnosticarea cardiomiopatiei hipertrofice la atleți

Adaptarea fiziologică la antrenamentul fizic intens este asociată cu modificări ECG care reflectă un tonus vagal crescut, dilatarea de cavități cardiace și o creștere în grosimea și masa peretelui VS⁴⁴³. Abilitatea de a diferenția corespunzător între CMH și acest efect al antrenamentului normal este importantă, deoarece un diagnostic incorect prezintă implicații mult mai ample pentru atleți și pentru familiile acestora, precum și pentru organizațiile sportive și societate ca întreg. Au fost descrise mai multe caracteristici clinice care diferențiază între hipertrofia fiziologică și cea patologică^{444,445}, dar pot apărea nelămuriri în cazul persoanelor cu HVS (hipertrofie ventriculară stângă) borderline sau ușoară⁴⁴⁶. În absența unui standard absolut valid, diagnosticarea CMH la un atlet necesită integrarea unui număr de parametri diferiți, cu o sensibilitate și specificitate diferite. Tabelul web 7 rezumă caracteristicile care ajută

la diferențierea între CMH și hipertrofia ventriculară fiziologică cauzată de antrenamentul fizic și care sunt cel mai bine susținute de datele publicate^{59,445-460}.

12.2 Hipertensiunea arterială

În practica clinică, poate reprezenta o provocare punerea unui diagnostic diferențial între cardiopatia hipertensivă pe de o parte și CMH asociată cu hipertensiune pe de altă parte. Regresia HVS după tratamentul hipertensiunii se contrazice cu diagnosticul de CMH, dar situația inversă nu este într-un total adevărată⁴⁶¹⁻⁴⁶⁶. Caracteristicile clinice care sugerează un diagnostic de CMH la un pacient cu hipertensiune sunt rezumate în **Tabelul 9**.

12.2.1 Imagistica

Masa ventriculară crescută, determinată pe baza ecocardiografiei, este prezentă la >30% dintre pacienții hipertensivi⁴⁶⁷. Gradul de hipertrofie este influențat de etnie, de agenții neuroumorali și de diverșii factori genetici⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰. În general, grosimea maximă a peretelui VS este mai mare la pacienții cu CMH neechivoc, dar există o suprapunere între cele două condiții⁴⁷¹⁻⁴⁷³. Majoritatea pacienților cu HVS de cauză hipertensivă prezintă o grosime septală interventriculară de <15 mm⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁷, dar în cazul pacienților afro-americani (în special în cazul prezenței unei boli renale cronice) grosimea maximă a septului interventricular nu este neobișnuit să se încadreze în intervalul 15-20 mm⁴⁷⁸. Captarea tardivă de gadolinium este raportată la nivelul miocardului mijlociu și a epicardului atât în cazul CMH, cât și în cazul hipertensiunii¹³⁶, dar tinde să fie situată în segmentul cu cea mai mare grosime a peretelui și în punctele de inserție a VD în cazul CMH¹³⁶. În mod similar, în timp ce disfuncția diastolică și dilatarea atriului sâng pot fi observate în cazul CMH și a hipertensiunii, disfuncția diastolică severă este mai tipică pentru CMH. Imagistica miocardică prin Doppler și strain pot ajuta la distingerea între cele două entități^{479,480}. Obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng în repaus sau la efort poate fi observată la pacienții hipertensivi și nu reprezintă un criteriu de diagnostic^{481,482}.

12.2.2 Electrocardiograma

Pe ECG cu 12 derivații, HVS pe baza criteriului de voltaj, poate fi observată la 10-20% dintre pacienții hipertensivi care prezintă hipertrofie de pereți, dar, cel puțin în cazul caucazienilor, repolarizarea anormală, anomaliile de conducere și undele Q sunt neobișnuite^{68,467,483,484}. Fibrilația atrială este comună ambelor afecțiuni, afectând aproximativ o treime dintre pacienți. Complexele ventriculare premature și tahicardia ven-

Tabelul 9. Caracteristici clinice care ajută la stabilirea diagnosticului diferențial între cardiopatia hipertensivă și cardiomiopatia hipertrofică
Caracteristici clinice care favorizează exclusiv hipertensiunea
ECG cu 12 derivații normal sau voltaj crescut fără modificări de repolarizare
Regresia HVS după 6-12 luni printr-un control riguros al tensiunii arteriale sistolice (<130 mmHg) ⁴⁶⁶
Caracteristici clinice care favorizează cardiomiopatia hipertrofică
Antecedente familiale de CMH
Hipertrofie ventriculară dreaptă
Captare tardivă a gadoliniului în punctele de inserție VD sau în segmentele cu grosime maximă ale VS la rezonanța magnetică cardiacă
Grosimea maximă a peretelui VS ≥15 mm (persoane caucaziene); ≥20 mm (afro-americani)
Disfuncție diastolică severă
Repolarizare anormală importantă, tulburări de conducere sau unde Q pe ECG cu 12 derivații
ECG = electrocardiogramă; HVS = hipertrofie ventriculară stânga; VD = ventriculul drept; VS = ventricul stâng

triculară nesuținută sunt raportate până la 30% dintre pacienții cu hipertensiune arterială și HVS⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷.

12.3 Hipertrofia de sept bazală izolată (sept sigmoid) la persoanele în vârstă

Unele persoane în vârstă prezintă o formă ușoară de hipertrofie de sept bazală (uneori cunoscută sub denumirea de sept sigmoid) asociată cu o angulare crescută între aortă și cavitatea VS. Multe dintre aceste persoane au istoric de hipertensiune, iar altele prezintă calcificări de inel mitral. Date limitate sugerează faptul că persoanele care prezintă acest pattern de remodelare ventriculară sunt mai puțin predispuse la a avea afecțiuni familiale sau o mutație a unei gene cardiace care codifică proteinele sarcomerice⁴⁸⁸. Important este faptul că, din cauza unui gradient crescut provocat în tractul de eiecție al ventriculului stâng, unii pacienți cu hipertrofie septală bazală experimentează simptome la efort și trebuie evaluați prin utilizarea unor provocări fiziologice și prin ecocardiografie de efort în aceeași manieră în care sunt evaluați pacienții cu diagnosticul de CMH neechivoc^{489,490}. Este dificil de oferit recomandări privind screening-ul familiei în cadrul acestui grup, dar acesta trebuie ghidat de implicările membrilor familiei și de prezența unor simptome suspecte prezente la rudele pacientului.

12.4 Diagnosticarea și managementul afecțiunilor valvulare la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică

12.4.1 Afecțiunea valvei aortice

În absența unor antecedente familiale privind CMH sau a unor antecedente cunoscute de CMH anterior dezvoltării unei afecțiuni valvulare aortice semnificative, diagnosticul diferențial între, pe de o parte, stenoza aortică cu hipertrofie severă și, pe de altă parte, CMH asociat cu o afecțiune a valvei aortice degenerative poate fi dificil, în special la persoanele în vârstă hipertensive. În general, pattern-ul și gravitatea remodelă-

rii VS în stenoza aortică se corelează puțin cu gradul stenozei valvei. Între 20% și 30% prezintă un pattern asimetric al grosimii peretelui, deși gravitatea hipertrofiei este de obicei relativ redusă (grosimea peretelui ≤15 mm)^{491,492}. Grosimea peretelui ventricular stâng ≥15 mm a fost raportată la pacienții hipertensivi în vârstă în grupuri mici, care au fost examinați prin rezonanța magnetică⁴⁵⁰. Mișcarea sistolică anterioară și gradientul dinamic sunt raportate la pacienții cu stenoza aortică și complică măsurarea precisă a gradientilor. Tratamentul stenozei aortice trebuie să fie conform recomandărilor ESC actuale⁴⁹³. La pacienții cu stenoza aortică și la care obstrucția dinamică nu este demonstrată pre-operator, miomectomia septală este controversată și nu este recomandată pentru utilizarea de rutină⁴⁹⁴.

Până la o treime dintre pacienții cu CMH prezintă regurgitare aortică ușoară, cauzată probabil de obstrucția sub-aortică și de fluxul cu viteză mare din tractul de eiecție VS^{495,496}. Regurgitarea aortică moderată până la severă este mai puțin frecventă și este, de obicei, generată de afectarea primară a valvei aortice sau a rădăcinii aortice și de endocardita infecțioasă⁴⁹⁷. Când este prezentă la un pacient cu obstrucție în tractul de eiecție, un mecanism diferit de SAM care să explice obstrucția, precum o membrană subaortică, trebuie exclus. Regurgitarea aortică poate de asemenea apărea după o miomectomie septală, în special la copii și tineri^{498,499}. Severitatea regurgitării aortice trebuie evaluată în conformitate cu îndrumările ESC actuale prin evaluarea anatomiei valvei, dimensiunii rădăcinii aortice și a aortei ascendente și a altor parametri calitativi, semicantitativi și cantitativi⁵⁰⁰. Dimensiunea cavității VS este un marker invalid în ceea ce privește gravitatea regurgitării aortice în cadrul CMH.

12.4.2 Afectarea valvei mitrale

Morfologia anormală a valvei mitrale, apărută secundar obstrucției în tractul de eiecție a ventriculului stâng este discutată în secțiunea 9.1.3. Evaluarea ano-

Tabloul 10. Considerații privind stilul de viață general la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică	
Subiect	Îndrumări generale
Efort	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu CMH trebuie să evite activitățile sportive competitive, dar trebuie să păstreze un stil de viață sănătos • Recomandări cu privire la activitățile recreative trebuie personalizate în funcție de simptome și de riscul de complicații asociate afecțiunii, inclusiv de morrea subită
Dietă, alcool și greutate	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții trebuie încurajați să păstreze un index al masei corporale optim • Mesele bogate pot precipita durerile toracice, în special la pacienții cu obstrucție de VS. Este posibil ca mesele mai mici și mai frecvente să fie de ajutor • A se evita deshidratarea și alcoolul în exces, în special la pacienții cu obstrucție de VS • Constiparea este o reacție adversă frecventă asociată administrării de verapamil/disopiramidă și trebuie gestionată prin dietă și, dacă este necesar, prin administrarea de laxative
Fumat	<ul style="list-style-type: none"> • Nu există date care să indice o interacțiune între fumatul de tutun și CMH, dar pacienților trebuie să li se furnizeze sfaturi generale privind riscurile de sănătate asociate fumatului și, când sunt disponibile, informații privind abandonarea fumatului
Activitate sexuală	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienților trebuie să li se ofere oportunitatea de a discuta despre preocupările lor cu privire la activitatea sexuală. Anxietatea și depresia după diagnostic sunt frecvente și unii pacienți pot exprima vinovăție sau teamă referitor la diagnosticul genetic care li s-a pus și la riscul de a transmite boala copiilor • Pacienții trebuie consiliați cu privire la potențialul efect al tratamentului urmat cu privire la performanța sexuală • În general, pacienții trebuie să evite inhibitorii PDES, în special dacă prezintă obstrucție în tractul de eiecție a ventriculului stâng
Medicație	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienților trebuie să li se furnizeze informații cu privire la tratamentul urmat, inclusiv referitor la posibilele reacții adverse și interacțiuni cu medicamentele prescrise, cu cele eliberate fără rețetă și cu terapiile complementare • Acolo unde este posibil, vasodilatatoarele periferice trebuie evitate la pacienți, în special dacă prezintă obstrucție de VS
Vaccinare	<ul style="list-style-type: none"> • În absența unor contraindicații, pacienții simptomatici trebuie sfătuiți să-și facă anual vaccinul anti-gripal
Capacitatea de a conduce	<ul style="list-style-type: none"> • Majoritatea pacienților sunt eligibili pentru obținerea unui carnet de conducere obișnuit și pot continua să șofeze, cu excepția cazului în care manifestă simptome care îi distrag • Recomandările privind obținerea carnetului de conducere pentru transportul bunurilor cu greutate mare sau a pasagerilor; trebuie să fie conforme cu legislația locală • Pentru recomandări suplimentare privind capacitatea de a conduce cu ICD, consultați EHRA504 și reglementările locale
Ocupație	<ul style="list-style-type: none"> • Majoritatea persoanelor cu CMH vor putea să continue să lucreze. Implicațiile activităților manuale dificile care implică sarcini extenuante trebuie discutate împreună cu specialistul corespunzător • În cazul unor ocupații, precum cea de pilot și cele din serviciile militare și de urgență, există instrucțiuni stricte privind eligibilitatea • Implicațiile sociale și financiare ale diagnosticării cu CMH trebuie incluse în consilierea rudelor anterior screening-ului clinic sau genetic
Asigurări de deplasare și vacanță	<ul style="list-style-type: none"> • Majoritatea pacienților asimptomatici sau cu simptome minore pot zbura în siguranță. Pentru recomandări suplimentare, consultați Starea de fitness asociată pasagerilor cu afecțiuni cardiovasculare⁵⁰⁵ • Companiile de asigurare pot cere mai mulți bani pentru asigurările în caz de deplasare. În unele țări, organizațiile care sprijină pacienții pot furniza recomandări suplimentare referitoare la obținerea unei asigurări rezonabile.
Asigurare de viață	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul de CMH va genera dificultăți în obținerea unei asigurări de viață sau a unei ipoteci. În momentul diagnosticării, pacienților trebuie să li se furnizeze sfaturi privind regulile care se aplică în diferite țări.
Sarcină și naștere	<ul style="list-style-type: none"> • Consultați capitolul Reproducere și contracepție (secțiunea 11)
Educație/formare	<ul style="list-style-type: none"> • Profesorii și alți îngrijitori trebuie să li se furnizeze sfaturi și informații scrise relevante îngrijirii copiilor cu CMH • În absența simptomelor și a factorilor de risc, copiii trebuie să li se permită efectuarea de activități fizice minime până la moderate, conform sfatului cardiologului • Trebuie elaborate prevederi pentru copiii cu dificultăți de învățare și alte nevoi speciale

EHRA = European Heart Rhythm Association (Asociația europeană privind tulburările de ritm cardiac); ICD = cardiodefibrilator implantabil; PDES = fosfodiesterază 5; VS = ventricul stâng.

maliilor intrinseci ale valvei mitrale poate fi dificilă în prezența obstrucției, pentru că ea însăși conduce la regurgitarea mitrală. Abordarea integrativă standard în ceea ce privește evaluarea regurgitării mitrale, conform recomandărilor ESC/*European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) privind managementul afecțiunilor cardiace valvulare⁴⁹³, prezintă unele limitări în cazul CMH deoarece cavitatea VS este adesea mică, chiar și în prezența regurgitării mitrale severe, iar parametrii Doppler convenționali nu sunt valabili la pacienții cu obstrucție. În general, măsurătorile calitative ale anatomiei valvei - Doppler CW și color, combinate cu dimensiunea atriului stâng și estimarea presiunii de la nivelul arterei pulmonare - ajută într-o măsură mai mare. În cazuri selectate, ecografia transesofagiană poate fi de ajutor în definirea mecanismului și a gravității regurgitării de la nivelul valvei mitrale.

12.4.3 Profilaxia endocarditei

În ceea ce privește CMH, endocardita infecțioasă se limitează propriu-zis la pacienții cu obstrucție în tractul de eiecție VS, în special la cei cu atriul stâng dilatat⁵⁰¹. Incidența endocarditei la pacienții cu obstrucție a fost de 3,8 la 1000 de persoane pe an și probabilitatea endocarditei a fost de 4,3% la 10 ani de urmărire în cadrul unui studiu cu grup mare de subiecți⁵⁰¹. Leziunile endocardice cele mai frecvente apar pe valva mitrală anterioară îngroșată sau pe suprafața adiacentă a septului interventricular^{497,502}. La fel ca și în cazul pacienților cu afecțiuni valvulare, trebuie încurajată o igienă orală bună, dar profilaxia de rutină pe bază de antibiotice nu este recomandată la pacienții ce prezintă obstrucție⁵⁰³. Profilaxia pe bază de antibiotice trebuie avută în vedere în cazul procedurilor cu risc crescut la pacienții cu proteze valvulare, cu endocardite anterioare sau boli cardi-

ace congenitale, conform ESC/EACTS privind managementul afecțiunii cardiace valvulare^{493,503}.

13. A TRĂI CU CARDIOMIOPATIE: RECOMANDĂRI PENTRU PACIENȚI

Majoritatea persoanelor cu CMH trăiesc o viață normală și sunt activi, dar un număr mic prezintă simptome semnificative și sunt expuși riscului apariției unor complicații asociate afecțiunii. Indiferent de gravitatea bolii, este important ca persoanele să primească asistență și sfaturi adecvate din partea medicilor de familie și a personalului medical și să fie încurajați să înțeleagă și să-și gestioneze singuri afecțiunea. **Tablelul 10** rezumă aspectele cheie care ar trebui discutate cu pacienții, rudele și cei care îi îngrijesc. Când este cazul (de exemplu, atunci când se planifică o sarcină), pacienții trebuie recomandați altor servicii de specialitate.

14. ANEXĂ

Societăți Naționale de Cardiologie membre ESC implicate activ în elaborarea Ghidului ESC 2014 privind Diagnosticul și Managementul Cardiomiopatiei Hipertrofice.

Austria: Austrian Society of Cardiology, Matthias Frick; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Komissarova; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Georges Mairesse; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Elnur Smajić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Loizos Antoniadis; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Ales Linhart; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Henning Bundgaard; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Tiina Heliö; **France:** French Society of Cardiology, Antoine Leenhardt; **Germany:** German Cardiac Society, Hugo A. Katus; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, George Efthymiadis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Sepp; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Gunnar Thor Gunnarsson; **Israel:** Israel Heart Society, Shemy Carasso; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Hady Skouri; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Ghada Eldirsi; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Ausra Kavoliuniene; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Tiziana Felice; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Michelle Michels; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Kristina

Hermann Haugaa; **Poland:** Polish Cardiac Society, Radosław Lenarczyk; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Dulce Brito; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Eduard Apetrei; **Russia:** Russian Society of Cardiology, Leo Bokheria; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Dragan Lovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Robert Hatala; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Pablo Garcia Pavia; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Maria Eriksson; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Stéphane Noble; **The Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinska; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Murat Özdemir; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **United Kingdom:** British Cardiovascular Society, Neha Sekhri.

Bibliografie

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276.
2. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivetto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012;33:1724–1733.
3. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, Takikawa R, Hasegawa I, Takahashi T, Suzuki J. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987;59:183–184.
4. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ III. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 1989;80:564–572.
5. 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;92:785–789.
6. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;339:364–369.
7. 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;33:1590–1595.
8. Nistri S, Thiene G, Basso C, Corrado D, Vitolo A, Maron BJ. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in a young male military population. *Am J Cardiol* 2003; 91:1021–1023, A8.
9. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, Lu S, Wu P, Zhang Y, Shen L, Cai Y, Zhen Y, Liu Y, Hui R. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* 2004;116:14–18.
10. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, Lee ET, Devereux RB. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;93:1510–1514.
11. Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct* 2006;36: 225–227.
12. NgCT, Chee TS, Ling LF, Lee YP, Ching CK, Chua TS, Cheok C, OngHY. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy on an electrocardiogram-based pre-participation screening programme in a young male South-East Asian population: results from the Singapore Armed

- Forces Electrocardiogram and Echocardiogram screening protocol. *Europace* 2011;13:883–888.
13. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, Lurie PR, McCoy KL, McDonald MA, Messere JE, Colan SD. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;348:1647–1655.
 14. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, Davis AM, Chow CW, Weintraub RG. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2005;112:1332–1338.
 15. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:739–744.
 16. Morita H, Rehm HL, Meneses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, Towbin JA, Seidman JG, Seidman CE. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008;358:1899–1908.
 17. Brito D, Miltenberger-Miltenyi G, Vale PS, Silva D, Diogo AN, Madeira H. Sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: genetic profile in a Portuguese population. *Rev Port Cardiol* 2012;31:577–587.
 18. Kassem HS, Azer RS, Saber-Ayad M, Moharem-Elgamal S, Magdy G, Elguindy A, Cecchi F, Olivetto I, Yacoub MH. Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:65–80.
 19. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, Giambartolomei C, Dalageorgou C, Jenkins S, McKenna W, Plagnol V, Elliott PM. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2013;50:228–239.
 20. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011;364:1643–1656.
 21. Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med* 2013;7:505–516.
 22. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, Gertz MA, Dispenzieri A, Oh JK, Bellavia D, Tajik AJ, Grogan M. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:155–164.
 23. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, Biagini E, Lorenzini M, Grigioni F, Leone O, Cappelli F, Palladini G, Rimessi P, Ferlini A, Arpesella G, Pinna AD, Merlini G, Perlini S. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013;34:520–528.
 24. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, Ommen SR, Theis JL, Vaubel RA, Re F, Armentano C, Poggesi C, Torricelli F, Cecchi F. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:630–638.
 25. Olivetto I, Girolami F, Sciaga R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, Nistri S, Sgalambro A, Grifoni C, Torricelli F, Camici PG, Cecchi F. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofibrillar gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:839–848.
 26. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, Spirito P, Matsumori A, Moravec CS, Seidman JG. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332:1058–1064.
 27. Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, Mogensen J, McKenna WJ, Elliott PM. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:10–17.
 28. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA, Watkins H. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:549–555.
 29. Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H. Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation* 1998;98:391–397.
 30. Torricelli F, Girolami F, Olivetto I, Passerini I, Frusconi S, Vargiu D, Richard P, Cecchi F. Prevalence and clinical profile of troponin T mutations among patients with hypertrophic cardiomyopathy in tuscany. *Am J Cardiol* 2003;92:1358–1362.
 31. Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, Fujio Y, Nagata S, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K. Novel missense mutation in cardiac troponin T gene found in Japanese patient with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:839–843.
 32. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart* 2013;99:1800–1811.
 33. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet* 2005;42:pe59.
 34. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burban M, Gueffet JP, Millaire A, Desnos M, Schwartz K, Hainque B, Komajda M. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227–2232.
 35. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, Torricelli F, Yeates L, Cecchi F, Ackerman MJ, Olivetto I. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1444–1453.
 36. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, Hughes DA. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011;97:1957–1960.
 37. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, Syrris P, Gorman G, Farrell M, Holton JL, Hanna MG, Hughes S, Elliott PM, MacRae CA, McKenna WJ. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimics hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:922–930.
 38. Charron P, Villard E, Sebillon P, Laforet P, Maisonneuve T, Duboscq-Bidot L, Romero N, Drouin-Garraud V, Frebourg T, Richard P, Eymard B, Komajda M. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart* 2004;90:842–846.
 39. Limongelli G, Masarone D, D'Alessandro R, Elliott PM. Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. *Future Cardiol* 2012;8:71–88.
 40. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, Coccoza S. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;59:554–560.
 41. Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, Rummey C, Meier T, Lynch DR. Idebeneone in Friedreich ataxia cardiomyopathy results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011;161:639–645.
 42. Limongelli G, D'Alessandro R, Maddaloni V, Rea A, Sarkozy A, McKenna WJ. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013;14:837–861.
 43. Friedrich FW, Wilding BR, Reischmann S, Crocini C, Lang P, Charron P, Muller OJ, McGrath MJ, Vollert I, Hansen A, Linke WA, Hengstenberg C, Bonne G, Morner S, Wichter T, Madeira H, Arbustini E, Eschenhagen T, Mitchell CA, Isnard R, Carrier L. Evidence for FHL1 as a novel disease gene for isolated hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2012;21:3237–3254.
 44. Olive M, Goldfarb L, Moreno D, Laforet E, Dagvadorj A, Sambuughin N, Martinez-Matos JA, Martinez F, Alio J, Ferrero E, Vicart P, Ferrer I. Desmin-related myopathy: clinical, electrophysiological, radiological, neuropathological and genetic studies. *J Neurol Sci* 2004;219:125–137.
 45. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Connuck DM, Messere JE, Lipshultz SE. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;164:442–448.
 46. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, Versacci P, Calabro P, De Zorzi A, Di Salvo G, Syrris P, Patton M,

- McKenna WJ, Dallapiccola B, Calabro R. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007;100:736–741.
47. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:13.
48. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, Smoot L, Gripp KW, Proud V, Weksberg R, Wheeler P, Picker J, Irons M, Zackai E, Marino B, Scott CI Jr., Nicholson L. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2002;111:115–129.
49. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005;112:2047–2060.
50. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, Uemura A, Kubo N, Kimura K, Sugiura A, Itoh T, Hishida H. Resonant ventricular wall thickening in acute myocarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study. *Jpn Circ J* 2001;65:863–866.
51. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475–1487.
52. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, Ruiz J, Meijboom EJ. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007;28:1319–1325.
53. Huddle KR, Kalliatakis B, Skoularigis J. Pheochromocytoma associated with clinical and echocardiographic features simulating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chest* 1996;109:1394–1397.
54. Hradec J, Marek J, Petrasek J. The nature of cardiac hypertrophy in acromegaly: an echocardiographic study. *Cor Vasa* 1988;30:186–199.
55. Jarzembowski TM, John E, Panaro F, Manzelli A, Cabrera A, Greco A, Varga P, Sankary H, Testa G, Benedetti E. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient. *Pediatr Transplant* 2005;9:117–121.
56. Sachtleben TR, Berg KE, Elias BA, Cheatham JP, Felix GL, Hofschire PJ. The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:1240–1245.
57. Sumpter MD, Tatro LS, Stoecker WV, Rader RK. Evidence for risk of cardiomyopathy with hydroxychloroquine. *Lupus* 2012;21:1594–1596.
58. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, Huth RG, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;83:667–672.
59. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997;77:130–132.
60. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, Carrier L, Bonne G, Tesson F, Richard P, Bouhour JB, Schwartz K, Komajda M. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997;96:214–219.
61. Charron P, Forissier JF, Amara ME, Dubourg O, Desnos M, Bouhour JB, Isnard R, Hagege A, Benaïche A, Richard P, Schwartz K, Komajda M. Accuracy of European diagnostic criteria for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped population. *Int J Cardiol* 2003;90:33–38.
62. Hagege AA, Dubourg O, Desnos M, Mirochnik R, Isnard G, Bonne G, Carrier L, Guicheney P, Bouhour JB, Schwartz K, Komajda M. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1998;19:490–499.
63. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. 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;104:128–130.
64. Cardim N, Perrot A, Ferreira T, Pereira A, Osterziel KJ, Reis RP, Correia JF. Usefulness of Doppler myocardial imaging for identification of mutation carriers of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;90:128–132.
65. Kobashi A, Suwa M, Ito T, Otake Y, Hirota Y, Kawamura K. Solitary papillary muscle hypertrophy as a possible form of hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1998;62:811–816.
66. Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR, Haas TS, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:40–47.
67. Rapezzi C, Arbustini E, Ceforino AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448–1458.
68. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:229–233.
69. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873–879.
70. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:697–704.
71. Mulrow JP, Healy MJ, McKenna WJ. Variability of ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1986;58:615–618.
72. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2013;Sept 7 doi: 10.1136/heartjnl-2013-304276. [Epub ahead of print].
73. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.
74. Klues HG, Schiffrers 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;26:1699–1708.
75. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539–542.
76. Maron BJ, Gottdiener JS, Bonow RO, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy with unusual locations of left ventricular hypertrophy undetectable by M-mode echocardiography. Identification by wide-angle two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;63:409–418.
77. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:437–444.
78. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1–83.
79. Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiographic and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1:31–47.
80. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, Betocchi S, Cecchi F, Olivetto I, Agricola E, Ballo P, Buralli S, D'Andrea A, D'Errico A, Mele D, Sciomer S, Mondillo S. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:7.

81. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:194–212.
82. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295–303.
83. Elliott P, Gimeno J, Tome M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:3073–3074.
84. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, Nistri S, Cecchi F, Udelson JE, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232–2239.
85. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, Ward D, Kohli SK, Page SP, Demetrescu C, Sevdalis E, Keren A, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1288–1294.
86. 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;84:1188–1197.
87. Klues HG, Proschan MA, Dollar AL, Spirito P, Roberts WC, Maron BJ. Echocardiographic assessment of mitral valve size in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Anatomic validation from mitral valve specimen. *Circulation* 1993;88:548–555.
88. Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:668–673.
89. Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M, Popovic ZV, Smedira NG, Schoenhagen P, Garcia MJ, Lever HM, Desai MY. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1295–1301.
90. 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;98:2505–2508.
91. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709–714.
92. Sherrid MV, Wever-Pinzon O, Shah A, Chaudhry FA. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:212–219.
93. Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography* 2009;26:513–520.
94. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, Thomas JD, Lever HM. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:805–809.
95. Nistri S, Olivetto I, Maron MS, Ferrantini C, Coppini R, Grifoni C, Baldini K, Sgalambro A, Cecchi F, Maron BJ. b-blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:715–719.
96. Miranda R, Cotrim C, Cardim N, Almeida S, Lopes L, Loureiro MJ, Simoes O, Cordeiro P, Fazendas P, Joao I, Carrageta M. Evaluation of left ventricular outflow tract gradient during treadmill exercise and in recovery period in orthostatic position, in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:19.
97. Nistri S, Olivetto I, Maron MS, Grifoni C, Baldini K, Baldi M, Sgalambro A, Cecchi F, Maron BJ. Timing and significance of exercise-induced left ventricular outflow tract pressure gradients in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:1301–1306.
98. Joshi S, Patel UK, Yao SS, Castenada V, Isambert A, Winson G, Chaudhry FA, Sherrid MV. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:75–82.
99. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes NA, Barilla CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1703–1710.
100. Nistri S, Olivetto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, Conte MR, Casazza F, Galderisi M, Maron BJ, Cecchi F. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98:960–965.
101. Losi MA, Betocchi S, Barbati G, Parisi V, Tocchetti CG, Pastore F, Migliore T, Contaldi C, Caputi A, Romano R, Chiariello M. Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:76–81.
102. Tani T, Yagi T, Kitai T, Kim K, Nakamura H, Konda T, Fujii Y, Kawai J, Kobori A, Ehara N, Kinoshita M, Kaji S, Yamamuro A, Morioka S, Kita T, Furukawa Y. Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9:34.
103. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
104. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, Steffensen U, Steffensen M, Osman E, Thaman R, Mogensen J, Elliott PM, Doi Y, McKenna WJ. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2419–2426.
105. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, Lorenzini M, Terzi F, Bacchi-Reggiani L, Boriani G, Branzi A, Boni L, Rapezzi C. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:1727–1731.
106. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;116:2702–2708.
107. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Sakamoto C, Baba Y, Hayashi K, Yamasaki N, Matsumura Y, Doi YL. Tissue doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1020–1025.
108. Ha JW, Cho JR, Kim JM, Ahn JA, Choi EY, Kang SM, Rim SJ, Chung N. Tissue Doppler-derived indices predict exercise capacity in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2005;128:3428–3433.
109. Maciver DH. A new method for quantification of left ventricular systolic function using a corrected ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:228–234.
110. Urbano-Moral JA, Rowin EJ, Maron MS, Crean A, Pandian NG. Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:11–19.
111. 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: 2415–2421.
112. Nagueh SF, Lakkis NM, He ZX, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, Quinones MA, Roberts R, Verani MS, Kleiman NS, Spencer WH III. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:225–229.
113. Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, Horstkotte D. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5:347–355.
114. 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;36:2219–2225.

115. Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Tanimoto M, Manabe K, Kageji Y, Sasaki M, Hama M, Ito S. Transesophageal echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: contributions of eccentric left ventricular hypertrophy and related abnormalities of the mitral complex. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:503–510.
116. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:42–52.
117. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM, Lytle BW, Rosenkranz ER, Duffy CI, Salcedo EE. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1066–1072.
118. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, Feneck RO, Fox KF, Fraser AG, Pasquet A, Pepi M, Perez d I, Zamorano JL, Roelandt JR, Pierard L. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:557–576.
119. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92:1680–1692.
120. 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;342:1778–1785.
121. 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;357:420–424.
122. Kim MS, Klein AJ, Groves BM, Quaife RA, Salcedo EE. Left ventricular outflow tract obstruction in the presence of asymmetric septal hypertrophy and accessory mitral valve tissue treated with alcohol septal ablation. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:720–724.
123. O'Hanlon R, Assomull RG, Prasad SK. Use of cardiovascular magnetic resonance for diagnosis and management in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2007;9:51–56.
124. Olivetto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, De Santis M, Quarta G, Nistri S, Cecchi F, Salton CJ, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:559–566.
125. Puntmann VO, Gebker R, Duckett S, Mirelis J, Schnackenburg B, Graefe M, Razavi R, Fleck E, Nagel E. Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by cardiovascular magnetic resonance: comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:240–246.
126. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, Weil J, Zenovich AG, Maron BJ. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:855–861.
127. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with nondiagnostic echocardiography. *Heart* 2004;90:645–649.
128. Spiewak M, Chojnawska L, Malek LA, Milosz B, Petryka J, Zabicka M, Klopotoski M, Dabrowski M, Misko J, Ruzyllo W. Comparison between maximal left ventricular wall thickness and left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologia Pol* 2010; 68:763–768.
129. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, Lesser JR, Udelson JE, Ackerman MJ, Maron BJ. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118:1541–1549.
130. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, Brosnan R, Shah DJ, Velazquez EJ, Parker M, Judd RM, Kim RJ. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:702–712.
131. Brouwer WP, Germans T, Head MC, van d V, Heymans MW, Christians I, Houweling AC, Wilde AA, van Rossum AC. Multiple myocardial crypts on modified long-axis view are a specific finding in pre-hypertrophic HCM mutation carriers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:292–297.
132. Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, van Rossum AC. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2518–2523.
133. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, Lesser JR, Lindberg J, Haas TS, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:441–447.
134. Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR, Araoz PA, Glockner JF, Breen JE, Ommen SR, Gersh BJ, Tajik AJ, Rihal CS, Schaff HV, Maron BJ. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:350–357.
135. Yuan J, Qiao S, Zhang Y, You S, Duan F, Hu F, Yang W. Follow-up by cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy who underwent percutaneous ventricular septal ablation. *Am J Cardiol* 2010;106:1487–1491.
136. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, Schulz-Menger J. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 284–291.
137. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 2260–2264.
138. Prinz C, Schwarz M, Ilic I, Laser KT, Lehmann R, Prinz EM, Bitter T, Vogt J, van Buuren F, Bogunovic N, Horstkotte D, Faber L. Myocardial fibrosis severity on cardiac magnetic resonance imaging predicts sustained arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2013;29:358–363.
139. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:875–887.
140. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J, Kulkarni M, Dawson D, Sulaiibeek L, Chandrasekaran B, Bucciarelli-Ducci C, Pasquale F, Cowie MR, McKenna WJ, Sheppard MN, Elliott PM, Pennell DJ, Prasad SK. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:867–874.
141. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, Araoz PA, Ackerman MJ, Sorajja P, Bos JM, Tajik AJ, Valeti US, Nishimura RA, Gersh BJ. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3: 51–58.
142. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1369–1374.
143. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C, Lesser JR, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008;1:184–191.
144. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:370–377.
145. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24: 2151–2155.

146. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, Fontana M, Maestrini V, Flett AS, Robson MD, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, Neubauer S, Elliott PM, Moon JC. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:392–398.
147. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1022–1030.
148. Burton H., Alberg C., Stewart A. Heart to Heart: Inherited Cardiovascular Conditions Services – A Needs Assessment and Service Review. PHG Foundation, UK, 2009.
149. Rare diseases task force. European Reference Networks in the Field of Rare Diseases: State of the Art and Future Directions (third report). http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1204 2008.
150. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever HM, Desai MY. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:242–249.
151. White RD, Obuchowski NA, Gunawardena S, Lipchik EO, Lever HM, Van Dyke CW, Lytle BW. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: presurgical and postsurgical evaluation by computed tomography magnetic resonance imaging. *Am J Card Imaging* 1996;10:1–13.
152. Bravo PE, Zimmerman SL, Luo HC, Pozios I, Rajaram M, Pinheiro A, Steenbergen C, Kamel IR, Wahl RL, Bluemke DA, Bengel FM, Abraham MR, Abraham TP. Relationship of delayed enhancement by magnetic resonance to myocardial perfusion by positron emission tomography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:210–217.
153. Fowler SJ, Narula J, Gurudevan SV. Review of noninvasive imaging for hypertrophic cardiac syndromes and restrictive physiology. *Heart Fail Clin* 2006;2:215–230.
154. Knaapen P, van Dockum WG, Gotte MJ, Broeze KA, Kuijper JP, Zwambag JJ, Marcus JT, Kok WE, van Rossum AC, Lammertsma AA, Visser FC. Regional heterogeneity of resting perfusion in hypertrophic cardiomyopathy is related to delayed contrast enhancement but not to systolic function: a PET and MRI study. *J Nucl Cardiol* 2006;13:660–667.
155. Timmer SA, Knaapen P. Coronary microvascular function, myocardial metabolism, and energetics in hypertrophic cardiomyopathy: insights from positron emission tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:95–101.
156. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, Ferlini A, Longhi S, Lorenzini M, Reggiani LB, Gagliardi C, Gallo P, Villani C, Salvi F. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:659–670.
157. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, Ferlini A, Salvi F, Gallo P, Gagliardi C, Branzi A. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:470–478.
158. Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, Ferlini A, Biagini E, Grigioni F, Bacchi-Reggiani ML, Lorenzini M, Milandri A, Branzi A, Rapezzi C. Defining the diagnosis in echocardiographically suspected senile systemic amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:755–758.
159. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, George R, Kaufmann P, Kopp AF, Knuuti J, Ropers D, Schuijff J, Tops LF, Bax JJ. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531–556.
160. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Martinelli FM, Pita CG, Avila LF, Parga F Jr., Mady C, Kalil-Filho R, Bluemke DA, Rochitte CE. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013;7:173–181.
161. Berliner JL, Kino A, Carr JC, Bonow RO, Choudhury L. Cardiac computed tomographic imaging to evaluate myocardial scarring/fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:191–197.
162. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Brunel P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012;21:245–274.
163. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–3093.
164. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, Sorajja P. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2456–2460.
165. Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, Dawnay A, McKenna WJ, Elliott PM. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34:2529–2537.
166. Niemann M, Rolfs A, Giese A, Mascher H, Breunig F, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Lyso-Gb3 Indicates that the Alpha-Galactosidase A Mutation D313Y is not Clinically Relevant for Fabry Disease. *JIMD Rep* 2013;7:99–102.
167. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:445–451.
168. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van L I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2726.
169. Godard B, Kaariainen H, Kristoffersson U, Tranebjaerg L, Coviello D, Ayme S. Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. *Eur J Hum Genet* 2003;11 Suppl 2:S13–S48.
170. Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Ayme S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet* 2003;11 Suppl 2:S49–S87.
171. Godard B, Raeburn S, Pembrey M, Bobrow M, Farndon P, Ayme S. Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. *Eur J Hum Genet* 2003;11 Suppl 2:S123–S142.
172. Cassiman JJ. Research network: EuroGentest: a European Network of Excellence aimed at harmonizing genetic testing services. *Eur J Hum Genet* 2005;13: 1103–1105.
173. American Society of Human Genetics Board of Directors ACoMG-BoD. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 1995; 57:1233–1241.
174. Bortot B, Athanasakis E, Brun F, Rizzotti D, Mestroni L, Sinagra G, Severini GM. High-throughput genotyping robot-assisted method for mutation detection in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Diagn Mol Pathol* 2011;20:175–179.
175. Fokstuen S, Munoz A, Melacini P, Iliceto S, Perrot A, Ozelik C, Jeanrenaud X, Rieubland C, Farr M, Faber L, Sigwart U, Mach F, Lerch R, Antonarakis SE, Blouin JL. Rapid detection of genetic variants in

- hypertrophic cardiomyopathy by customDNAresequencing array in clinical practice. *JMedGenet* 2011;48:572–576.
176. Faita F, Vecoli C, Foffa I, Andreassi MG. Next generation sequencing in cardiovascular diseases. *World J Cardiol* 2012;4:288–295.
177. Meder B, Haas J, Keller A, Heid C, Just S, Borries A, Boisguerin V, Scharfenberger-Schmeer M, Stahler P, Beier M, Weichenhan D, Strom TM, Pfeufer A, Korn B, Katus HA, Rottbauer W. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:110–122.
178. Christiaans I, Birnie E, Bonsel GJ, Mannens MM, Michels M, Majoor-Krakauer D, Dooijes D, van Tintelen JP, van den Berg MP, Volders PG, Arens YH, van den WA, Atsma DE, Helderman-van den Enden AT, Houweling AC, de Boer K, van der Smagt JJ, Hauer RN, Marcelis CL, Timmermans J, van Langen IM, Wilde AA. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiologic screening strategy. *Eur Heart J* 2011;32:1161–1170.
179. Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, Sorensen KM, Jensen M, Larsen LA, Hedley P, Thomsen AR, Moolman-Smook J, Christiansen M, Bundgaard H. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Hum Mutat* 2009;30:363–370.
180. Havndrup O, Bundgaard H, Andersen PS, Allan LL, Vuust J, Kjeldsen K, Christiansen M. Outcome of clinical versus genetic family screening in hypertrophic cardiomyopathy with focus on cardiac beta-myosin gene mutations. *Cardiovasc Res* 2003;57:347–357.
181. Bagnall RD, JD K, Dufloy J, Semsarian C. Exome analysis based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Heart Rhythm* 2014.
182. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, De Gouveia RH, Sheppard M, Thiene G, Van DerWA. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Pathologica* 2010;102:391–404.
183. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf> 2007.
184. van der Roest WP, Pennings JM, Bakker M, van den Berg MP, van Tintelen JP. Family letters are an effective way to inform relatives about inherited cardiac disease. *Am J Med Genet A* 2009;149A:357–363.
185. Ingles J, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:625–630.
186. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, Taylor J, Watkins H. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010;31:926–935.
187. Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009;2: 253–261.
188. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308–1339.
189. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, Andersen PS, Diness B, Axelsson A, Skovby F, Kober L, Bundgaard H. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013;127:48–54.
190. Borry P, Stultiens L, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet* 2006;70:374–381.
191. Bratt EL, Ostman-Smith I, Axelsson A, Berntsson L. Quality of life in asymptomatic children and adolescents before and after diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy through family screening. *J Clin Nurs* 2013;22:211–221.
192. Ross LF, Saal HM, David KL, Anderson RR. Technical report: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med* 2013;15:234–245.
193. Gray B, Ingles J, Semsarian C. Natural history of genotype positive-phenotype negative patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2011;152:258–259.
194. Poutanen T, Tikanoja T, Jaaskelainen P, Jokinen E, Silvast A, Laakso M, Kuusisto J. Diastolic dysfunction without left ventricular hypertrophy is an early finding in children with hypertrophic cardiomyopathy-causing mutations in the beta-myosin heavy chain, alpha-tropomyosin, and myosin-binding protein C genes. *Am Heart J* 2006;151:725.
195. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bouhour JB, Isnard R, Hagege A, Carrier L, Bonne G, Tesson F, Richard P, Hainque B, Schwartz K, Komajda M. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J* 1998;19:1377–1382.
196. Gandjbakhch E, Gackowski A, Tezenas du MS, Isnard R, Hamroun A, Richard P, Komajda M, Charron P. Early identification of mutation carriers in familial hypertrophic cardiomyopathy by combined echocardiography and tissue Doppler imaging. *Eur Heart J* 2010;31:1599–1607.
197. Christiaans I, Lekanne dit Deprez RH, van Langen IM, Wilde AA. Ventricular fibrillation in MYH 7-related hypertrophic cardiomyopathy before onset of ventricular hypertrophy. *Heart Rhythm* 2009; 6:1366–1369.
198. Maron BJ, Kragel AH, Roberts WC. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy with normal left ventricular mass. *Br Heart J* 1990;63:308–310.
199. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, Kristinsson A, Roberts R, Sole M, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;338:1248–1257.
200. Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L, Hermida-Prieto M, Sabater M, Garcia-Molina E, Ortiz M, Rodriguez-Garcia MI, Nunez L, Gimeno JR, Castro-Beiras A, Valdes M. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart* 2010;96:1980–1984.
201. Page SP, Kounas S, Syrris P, Christiansen M, Frank-Hansen R, Andersen PS, Elliott PM, McKenna WJ. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:156–166.
202. Pelliccia A, Corrado D, Bjornstad HH, Panhuyzen-Goedkoop N, Urhausen A, Carre F, Anastasakis A, Vanhees L, Arbustini E, Priori S. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 876–885.
203. Charron P, Heron D, Gargiulo M, Feingold J, Oury JF, Richard P, Komajda M. Prenatal molecular diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: report of the first case. *Prenat Diagn* 2004;24:701–703.
204. Donnai D, Elles R. Integrated regional genetic services: current and future provision. *BMJ* 2001;322:1048–1052.
205. Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Fletcher A, Sbarouni E, Dritsas A, Oakley CM. Symptoms of hypertrophic cardiomyopathy, with special emphasis on syncope and postprandial exacerbation of symptoms. *Clin Cardiol* 1996;19:371–378.
206. Feiner E, Arabadjian M, Winson G, Kim B, Chaudhry F, Sherrid MV. Post-prandial upright exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2487–2488.
207. Paz R, Jortner R, Tunick PA, Sclarovsky S, Eilat B, Perez JL, Kronzon I. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996;335:938–941.
208. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who

- have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:2342–2348.
209. Mohiddin SA, Begley D, Shih J, Fananapazir L. Myocardial bridging does not predict sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy but is associated with more severe cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2270–2278.
 210. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Tajik AJ, Holmes DR. Myocardial bridging in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:889–894.
 211. Basso C, Thiene G, Mackey-Bojack S, Frigo AC, Corrado D, Maron BJ. Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, lacks systematic association with sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2009;30: 1627–1634.
 212. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Gane JN, Lowe CM, Doi Y, McKenna WJ. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. *Eur Heart J* 1998;19:500–507.
 213. Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Seo H, Slade AK, Goldman JH, McKenna WJ. Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ambulatory electrocardiographic study. *Eur Heart J* 1996;17:1056–1064.
 214. Elliott PM, Rosano GM, Gill JS, Poole-Wilson PA, Kaski JC, McKenna WJ. Changes in coronary sinus pH during dipyridamole stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996;75:179–183.
 215. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Galve E, Armadans L, Ramos F, Castell J, Aguade S, Nogales JM, Soler-Soler J. Do myocardial perfusion SPECT and radionuclide angiography studies in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy have prognostic implications? *J Nucl Cardiol* 2004;11:578–586.
 216. Soler R, Rodriguez E, Monserrat L, Mendez C, Martinez C. Magnetic resonance imaging of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: relationship with left ventricular perfusion and contractile function. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:412–420.
 217. Barbosa CA, Castro CC, Avila LF, Parga F Jr., Hattem DM, Fernandez EA. Late enhancement and myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy (comparison between groups). *Arq Bras Cardiol* 2009; 93:426–25.
 218. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tenders M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
 219. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:746–837.
 220. Okayama S, Uemura S, Soeda T, Horii M, Saito Y. Role of cardiac computed tomography in planning and evaluating percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2010;4:62–65.
 221. Mitsutake R, Miura S, Sako H, Nishikawa H, Saku K. Usefulness of multi-detector row computed tomography for the management of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 129:e61–e63.
 222. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, Bellini N, Smaniotto G, Zucchetto M, Iliceto S, Thiene G, Maron BJ. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010;31:2111–2123.
 223. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104:2517–2524.
 224. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, Elliott PM, McKenna WJ. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91:920–925.
 225. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, Mackey-Bojack S, Manning WJ, Udelson JE, Maron BJ. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216–225.
 226. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail* 2012;5:535–546.
 227. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates - 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–1042.
 228. Lindelow B, Andersson B, Waagstein F, Bergh CH. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J* 1999; 20:148–156.
 229. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:627–634.
 230. Geske JB, Cullen MW, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Assessment of left ventricular outflow gradient: hypertrophic cardiomyopathy versus aortic valvular stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5: 675–681.
 231. Sharma S, Elliott PM, Whyte G, Mahon N, Virdee MS, Mist B, McKenna WJ. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 864–870.
 232. Elliott PM, Hanna MG, Ward SA, Chinnery PF, Turnbull DM, Wood NW, McKenna WJ. Diagnostic utility of metabolic exercise testing in a patient with cardiovascular disease. *Heart* 1999;81:441–443.
 233. Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, McKenna WJ. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86:162–168.
 234. Diodati JG, Schenke WH, Waclawiw MA, McIntosh CL, Cannon RO III. Predictors of exercise benefit after operative relief of left ventricular outflow obstruction by the myotomy-myectomy procedure in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1617–1622.
 235. Arena R, Owens DS, Arevalo J, Smith K, Mohiddin SA, McAreavey D, Ullisney KL, Tripodi D, Fananapazir L, Plehn JF. Ventilatory efficiency and resting hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:799–805.
 236. Olivetto I, Maron BJ, Montereggi 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: 2044–2051.
237. 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;96:2987–2991.
238. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778–786.
239. Barriales-Villa R, Centurion-Inda R, Fernandez-Fernandez X, Ortiz MF, Perez-Alvarez L, Rodriguez G I, Hermida-Prieto M, Monserrat L. Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:985–988.
240. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94:467–471.
241. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:686–696.
242. Prasad K, Williams L, Campbell R, Elliott PM, McKenna WJ, Frenneaux M. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. *Heart* 2008;94:1312–1317.
243. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Granell RR, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W, Abe H, Benditt DG, Decker WW, Grubb BP, Kaufmann H, Morillo C, Olshansky B, Parry SW, Sheldon R, Shen WK, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Auricchio A, Acarturk E, Andreotti F, Asteggiano R, Bauersfeld U, Bellou A, Benetos A, Brandt J, Chung MK, Cortelli P, Da Costa A, Extramiana F, Ferro J, Gorenek B, Hedman A, Hirsch R, Kaliska G, Kenny RA, Kjeldsen SE, Lampert R, Molgard H, Paju R, Puodziukynas A, Raviele A, Roman P, Scherer M, Schondorf R, Sicari R, Vanbrabant P, Wolpert C, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2631–2671.
244. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der LC, 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;41:987–993.
245. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, Shah J, Ward D, Thaman R, Mogenssen J, McKenna WJ. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1933–1941.
246. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, Lambiase P, McKenna WJ, Elliott PM. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2599–2605.
247. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelas ED, Charalampidis P, Savvopoulos G, Ziakas A, Karvounis H, Styliadis IH, Parcharidis GE. Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:695–699.
248. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, Wycisk A, Dabrowska-Kugacka A, Nowalany-Koziejska E, Sobkowicz B, Wrobel W, Aleszewicz-Baranowska J, Rynkiewicz A, Lobo-Grudzien K, Marchel M, Wysokinski A. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J* 2010;31:3084–3093.
249. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivas G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281–2329.
250. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Botta GL. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671–687.
251. Macatrao-Costa MF, Arteaga-Fernandez E, de Brito FS, Darrieux F, de Melo SL, Scanavacca M, Sosa E, Hachul D. Evaluation of the autonomic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without syncope. *Arq Bras Cardiol* 2013;100:180–186.
252. Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Chan WL, Oakley CM. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy. Use of a head-up tilt test. *Circulation* 1992;85:2140–2148.
253. Raviele A, Giada F, Bergfeldt L, Blanc JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Mont L, Morgan JM, Raatikainen MJ, Steinbeck G, Viskin S, Kirchhof P, Braunschweig F, Borggrefe M, Hocini M, Della BP, Shah DC. Management of patients with palpitations: a position paper from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2011;13:920–934.
254. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr., Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr., Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: executive summary. 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 (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493–1531.
255. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, Winkler JB, Cannon RO III, Bonow RO, Maron BJ, Epstein SE. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989;80: 1259–1268.
256. Inada K, Seiler J, Roberts-Thomson KC, Steven D, Rosman J, John RM, Sobieszczek P, Stevenson WG, Tedrow UB. Substrate characterization and catheter ablation for monomorphic ventricular tachycardia in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:41–48.
257. Lim KK, Maron BJ, Knight BP. Successful catheter ablation of hemodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:445–447.
258. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999; 341:700–701.
259. Braunwald E, Brockenbrough EC, Frye RL. Studies on digitalis. V. Comparison of the effects of ouabain on left ventricular dynamics in valvular aortic stenosis and hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1962;26:166–173.
260. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr., Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. i) a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;30:SUPPL-119.
261. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines

- for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–2747.
262. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420.
 263. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970;32:804–811.
 264. Stenson RE, Flamm MD Jr., Harrison DC, Hancock EW. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol* 1973;31:763–773.
 265. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* 1968;38:846–858.
 266. Tendra M, Wycisk A, Schneeweiss A, Polonski L, Wodniecki J. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 1993;82:335–342.
 267. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1251–1258.
 268. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, Homel P, Balaram SK, Swistel DG. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013;6:694–702.
 269. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:437–441.
 270. Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation* 1979;60:1201–1207.
 271. Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983;4 Suppl F:57–65.
 272. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;67:413–420.
 273. Rosing DR, Idanpaan-Heikkilä U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Use of calcium channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55:185B–195B.
 274. Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J* 1986;27:701–715.
 275. Betocchi S, Cannon RO III, Watson RM, Bonow RO, Ostrow HG, Epstein SE, Rosing DR. Effects of sublingual nifedipine on hemodynamics and systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1985;72:1001–1007.
 276. Hopf R, Kaltenbach M. Effects of nifedipine and propranolol combined therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Z Kardiol* 1987;76 Suppl 3:105–112.
 277. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, Cabalka AK, Hagler DJ, O'Leary PW, Dearani JA, Cetta F, Eidem BW. Impact of septal myectomy on left atrial volume and left ventricular diastolic filling patterns: an echocardiographic study of young patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:684–688.
 278. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, Redwood DR. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975;52:88–102.
 279. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989;80:157–164.
 280. 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.
 281. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:586–594.
 282. Schonbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, Turina MI. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1207–1214.
 283. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopf B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:213–218.
 284. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, Gersh BJ, Ackerman MJ, McCully RB, Dearani JA, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ, Nishimura RA. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:470–476.
 285. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblum E, Fedwick K, Siu S, Ralph-Edwards A, Rakowski H. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111:2033–2041.
 286. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, Dolney DO, Blackstone EH. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008;85:127–133.
 287. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever HM. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2013;128:209–216.
 288. Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhart HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BW, Ommen SR, Li Z, Ackerman MJ. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg* 2013;95:663–669.
 289. Iacovoni A, Spirito P, Simon C, Iacone M, Di Dedda G, De Filippo P, Pentiricci S, Boni L, Senni M, Gavazzi A, Ferrazzi P. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:2080–2087.
 290. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy - the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:503–512.
 291. Kofflard MJ, van Herwerden LA, Waldstein DJ, Ruygrok P, Boersma E, Taams MA, Ten Cate FJ. Initial results of combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:197–202.
 292. 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:II160–II167.
 293. Reis RL, Bolton MR, King JF, Pugh DM, Dunn MI, Mason DT. Anterior-superior displacement of papillary muscles producing obstruction and mitral regurgitation in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Operative relief by posterior-superior realignment of papillary muscles following ventricular septal myectomy. *Circulation* 1974;50:II181–II188.
 294. 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:II122–II127.
 295. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, Houghtaling PL, Lever HM, Lytle BW, Blackstone EH, Smedira NG. Mitral valve abnormalities in

- hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:1527–1535.
296. Stassano P, Di Tommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral valve replacement and limited myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a 25-year follow-up. *Tex Heart Inst J* 2004;31:137–142.
297. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, Maron BJ, Danielson GK. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:481–489.
298. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346:211–214.
299. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clin Res Cardiol* 2007;96:864–873.
300. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, Herrin AE, Slifka C, Franklin J, SpencerWHIII. Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:561–570.
301. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Strunk-Mueller C, Obergassel L, Bartelsmeier M, Stellbrink C. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 2008;97:234–243.
302. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, Hodge DO, Schaff HV, Holmes DR Jr. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:131–139.
303. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr., Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, Lennon RJ, Nishimura RA. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126:2374–2380.
304. Ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, Theuns DA, de Jong PL, Geleijnse ML, Serruys PW. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail* 2010;3: 362–369.
305. Durand E, Mousseaux E, Coste P, Pilliere R, Dubourg O, Trinquart L, Chatellier G, Hagege A, Desnos M, Lafont A. Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and 6 months follow-up. *Eur Heart J* 2008; 29:348–355.
306. Iacob M, Pinte F, Tintoiu I, Cotuna L, Caroescu M, Popa A, Cristian G, Goleanu V, GreereV, Moscaliuc I, Neagoe G, Crisan P, Garjeu A, Chiriac L, Bolohan R, MurguV, Lobont B, Filip S, Roates J, Hila G, Postolea E. Microcoil embolisation for ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiol Pol* 2004; 61:350–355.
307. Gross CM, Schulz-Menger J, Kramer J, Siegel I, Pilz B, Waigand J, Friedrich MG, Uhlich F, Dietz R. Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. *J Endovasc Ther* 2004;11: 705–711.
308. Oto A, Aytimir K, Okutucu S, Kaya EB, Deniz A, Cil B, Peynircioglu B, Kabakci G. Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Interv Cardiol* 2011;24:77–84.
309. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C, MeyerZV, Schloesser M, Beer G, Lieder F, Stellbrink C, Kuhn H. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:572–576.
310. Keane D, Hynes B, King G, Shiels P, Brown A. Feasibility study of percutaneous transvalvular endomyocardial cryoablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Invasive Cardiol* 2007;19:247–251.
311. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, Kapadia SR. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:823–834.
312. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2009;30: 1080–1087.
313. Zeng Z, Wang F, Dou X, Zhang S, Pu J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a meta analysis. *Int J Cardiol* 2006; 112:80–84.
314. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:97–104.
315. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol* 2007;119:163–167.
316. Orme NM, Sorajja P, Dearani JA, Schaff HV, Gersh BJ, Ommen SR. Comparison of surgical septal myectomy to medical therapy alone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and syncope. *Am J Cardiol* 2013;111:388–392.
317. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1976;17:380–387.
318. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, Dodinot B, Camm AJ, McKenna WJ, Aliot E. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart* 1996;75:44–49.
319. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, Allison TG, Tajik AJ. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435–441.
320. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Ryden L. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997;18:1249–1256.
321. 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;99:2927–2933.
322. Mickelsen S, Bathina M, Hsu P, Holmes J, Kusumoto FM. Doppler evaluation of the descending aorta in patients with hypertrophic cardiomyopathy: potential for assessing the functional significance of outflow tract gradients and for optimizing pacemaker function. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;11:47–53.
323. Gao YC, Li Y, Han ZH, Zhang XL, Zhao H, Jiang TY. [Transcatheter ablation of septal hypertrophy versus dual-chamber cardiac pacing for the treatment of aged patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007;35:333–336.
324. Qintar M, Morad A, Alhawasli H, Shorbaji K, Firwana B, Essali A, Kadrow W. Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008523.
325. Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy .50 years of age. *Am J Cardiol* 2006;97:1769–1775.
326. 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.
327. O'Mahony C, Lambiasi PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, Al Shaikh S, Rahman SM, Arnous S, Jones S, McKenna W, Elliott P. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:116–125.
328. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, Nakajima T, Kawashiro N, Kawana M, Hagiwara N. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2346–2355.

329. Efthimiadis GK, Pagourelis ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theoflogiannakos EK, Pappa Z, Meditskou S, Hadjimiltiades S, Pliakos C, Karvounis H, Styliadis IH. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 2013;77:2366–2374.
330. Shah A, Duncan K, Winson G, Chaudhry FA, Sherrid MV. Severe symptoms in mid and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2009;26:922–933.
331. Alfonso F, Frenneaux MP, McKenna WJ. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm. *Br Heart J* 1989;61:178–181.
332. Said SM, Schaff HV, Abel MD, Dearani JA. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg* 2012;27:443–448.
333. Kunkala MR, SchaffHV, Nishimura RA, Abel MD, Sorajja P, Dearani JA, Ommen SR. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;96:564–570.
334. Gao XJ, Kang LM, Zhang J, Dou KF, Yuan JS, Yang YJ. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and sustained ventricular tachycardia: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)* 2011;124: 1754–1757.
335. Takeda I, Sekine M, Matsushima H, Hosomi N, Nakamura T, Ohtsuki T, Yamawaki T, Matsumoto M. Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive cardiomyopathy. *Intern Med* 2011;50:1059–1060.
336. Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, Yoda S, Tani S, Kasamaki Y, Takayama T, Kunimoto S, Saito S. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy associated with an apical aneurysm: evaluation of possible causes of aneurysm formation. *Yonsei Med J* 2007;48:879–882.
337. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwiter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
338. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, Kent KM, Leon MB, Bonow RO, Lipson LC, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981;48:545–553.
339. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, Lambiase PD, Lowe MD, Frenneaux M, McKenna WJ, Elliott PM. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodeling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2008;10:507–513.
340. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, Marboe C, Schulze PC, Farr M, Naka Y, Mancini D, Maurer MS. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:568–574.
341. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Cocco F, Ragni L, Lofiego C, Grigioni F, Potena L, Rocchi G, Bacchi-Reggiani L, Boriani G, Prandstraller D, Arbustini E, Branzi A, Rapezzi C. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:387–392.
342. Ragni L, Biagini E, Picchio FM, Prandstraller D, Leone O, Bernardini A, Perolo A, Grigioni F, di Diodoro L, Gargiulo G, Arbustini E, Rapezzi C. Heart transplantation in infants with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Transplant* 2009;13: 650–653.
343. Couto M, Perrault LP, White M, Pelletier GB, Racine N, Poirier NC, Carrier M. Cardiac transplantation for hypertrophic cardiomyopathy: a valid therapeutic option. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:413–417.
344. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, LiW, DeNofrio D. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3: 574–579.
345. Wynne E, Bergin JD, Ailawadi G, Kern JA, Kennedy JL. Use of a left ventricular assist device in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg* 2011;26:663–665.
346. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, Joyce LD, Park SJ. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2011;4:266–275.
347. Bourmayer C, Razavi A, Fournier C, Dussaule JC, Baragan J, Gerbaux A, Gay J. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. *Am Heart J* 1985; 109:1311–1316.
348. Alvares RF, Goodwin JF. Non-invasive assessment of diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy on and off beta adrenergic blocking drugs. *Br Heart J* 1982;48:204–212.
349. Wilmshurst PT, Thompson DS, Juul SM, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Effects of verapamil on haemodynamic function and myocardial metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986;56:544–553.
350. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Van Lingen A, Bacharach SL, Epstein SE. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:1052–1060.
351. Pacileo G, De Cristofaro M, Russo MG, Sarubbi B, Pisacane C, Calabro R. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: effect of verapamil on regional and global left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2000;16:146–152.
352. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:301–307.
353. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
354. 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;15:1279–1285.
355. Cecchi F, Olivetto I, Monterecci 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; 26:1529–1536.
356. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidebuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268–2276.
357. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, Montefusco A, Girolami F, Cecchi F, Haissaguerre M, Gaita F. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease progression. *Europace* 2010;12:347–355.
358. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, Rea RF, Shen WK, Powell BD, Ommen SR, Monahan KH, Haroldson JM, Packer DL. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19: 1009–1014.
359. Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, Caponi D, Conte MR, Nistri S, Cecchi F. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 99:1575–1581.
360. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, Themistoclakis S, Bonso A, Raviele A, Bozbas H, Andrews MW, Beheiry S, Hao S, Cummings JE, Marrouche NF, Lakkireddy D, Wazni O, Yamaji H, Saenz LC, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2006;3:275–280.

361. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:355–361.
362. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;93:373–375.
363. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
364. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
365. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis* 2013; 2013:640723.
366. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, Tome Esteban MT, McKenna WJ. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:785–791.
367. 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;33:1596–1601.
368. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988;318:1255–1257.
369. 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;7:701–704.
370. 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;43:245–251.
371. Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J* 1972;34:974–976.
372. Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, Imaizumi T. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82: 774–778.
373. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1076–1080.
374. D'Andrea A, Caso P, Severino S, Cuomo S, Capozzi G, Calabro P, Cice G, Ascione L, Scherillo M, Calabro R. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1311–1318.
375. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91: 1195–1198.
376. Cecchi F, Olivetto I, Monterecci 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 nonreferral based patient population. *Heart* 1998;79:331–336.
377. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2212–2218.
378. Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:57–65.
379. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007;9:817–822.
380. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, Udelson JE, Cecchi F, Maron BJ. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:480–487.
381. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82:1995–2002.
382. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078.
383. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, Tu JV, Alter DA. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1573–1582.
384. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH III, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687–1713.
385. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124:e783–e831.
386. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, Elliott PM. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2013; 99:534–541.
387. O'Mahony C, Lambiase PD, Rahman SM, Cardona M, Calcagnino M, Quarta G, Tsovolas K, Al Shaikh S, McKenna WJ, Elliott P. The relation of ventricular arrhythmia electrophysiological characteristics to cardiac phenotype and circadian patterns in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2012;14:724–733.
388. Kiernan TJ, Weivoda PL, Somers VK, Ommen SR, Gersh BJ. Circadian rhythm of appropriate implantable cardioverter defibrillator discharges in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1253–1258.
389. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412–416.
390. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, Thiene G, Illiceto S. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:708–710.
391. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1283–1288.
392. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G, Estes NA III, Favale S, Piccinino M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405–412.
393. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterlinski M, Maciag A, Gepner K, Pytkowski M, Kowalik I, Maczynska-Mazuruk R, Ruzyllo W, Swzed H. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:883–889.

394. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, Ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5:552–559.
395. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, Biffi A, Borjesson M, Carre F, Corrado D, Delise P, Dorwarth U, Hirth A, Heidebuchel H, Hoffmann E, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Pisani A, Solberg EE, van Buuren F, Vanhees L, Blomstrom-Lundqvist C, Deligiannis A, Dugmore D, Glikson M, Hoff PI, Hoffmann A, Hoffmann E, Horstkotte D, Nordrehaug JE, Oudhof J, McKenna WJ, Penco M, Priori S, Reybrouck T, Senden J, Spataro A, Thiene G. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1422–1445.
396. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, Brady PA. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009;95:709–714.
397. Almquist AK, Montgomery JV, Haas TS, Maron BJ. Cardioverter-defibrillator implantation in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2005;2:814–819.
398. Quin EM, Cuoco FA, Forcina MS, Coker JB, Yoe RH, SpencerWHIII, Fernandes VL, Nielsen CD, Sturdivant JL, Leman RB, Wharton JM, Gold MR. Defibrillation thresholds in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:569–572.
399. Roberts BD, Hood RE, Saba MM, Dickfeld TM, Saliaris AP, Shorofsky SR. Defibrillation threshold testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1342–1346.
400. Nagai T, Kurita T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kobayashi J, Kamakura S. QRS prolongation is associated with high defibrillation thresholds during cardioverter-defibrillator implantations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2009;73:1028–1032.
401. Cha YM, Gersh BJ, Maron BJ, Boriani G, Spirito P, Hodge DO, Weivoda PL, Trusty JM, Friedman PA, Hammill SC, Rea RF, Shen WK. Electrophysiologic manifestations of ventricular tachyarrhythmias provoking appropriate defibrillator interventions in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:483–487.
402. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA III, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275–2283.
403. Braunschweig F, Boriani G, Bauer A, Hatala R, Herrmann-Lingen C, Kautzner J, Pedersen SS, Pehrson S, Ricci R, Schali J MJ. Management of patients receiving implantable cardiac defibrillator shocks: recommendations for acute and long-term patient management. *Europace* 2010;12:1673–1690.
404. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, Theuns D, Park RE, Wright DJ, Connelly DT, Fynn SP, Murgatroyd FD, Sperzel J, Neuzner J, Spitzer SG, Ardasev AV, Oduro A, Boersma L, Maass AH, Van Gelder IC, Wilde AA, van Dessel PF, Knops RE, Barr CS, Lupo P, Cappato R, Grace AA. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010; 363:36–44.
405. Jarman JW, Todd DM. United Kingdom national experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator technology: important lessons to learn. *Europace* 2013;15:1158–1165.
406. Olde Nordkamp LR, Dabiri AL, Boersma LV, Maass AH, de Groot JR, van Oostrom AJ, Theuns DA, Jordaens LJ, Wilde AA, Knops RE. The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1933–1939.
407. Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, Knops R, Neuzil P, Johansen JB, Hood M, Pedersen S, Kaab S, Murgatroyd F, Reeve HL, Carter N, Boersma L. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J* 2014.
408. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Orav EJ, Towbin JA. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007;115:773–781.
409. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA III, Shannon KM, Ashley EA, Day SM, Pacileo G, Formisano F, DeVoto E, Anastasakis A, Bos JM, Woo A, Autore C, Pass RH, Boriani G, Garberich RF, Almquist AK, Russell MW, Boni L, Berger S, Maron MS, Link MS. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1527–1535.
410. Decker JA, Rossano JW, Smith EO, Cannon B, Clunie SK, Gates C, Jefferies JL, Kim JJ, Price JF, Dreyer WJ, Towbin JA, Denfield SW. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:250–254.
411. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Riesenfeld T, Holmgren D, Ergander U. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young* 2005; 15:632–642.
412. Dewland TA, Pellegrini CN, Wang Y, Marcus GM, Keung E, Varosy PD. Dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter-defibrillator registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 1007–1013.
413. Wilson WR, Greer GE, Grubb BP. Implantable cardioverter-defibrillators in children: a single-institutional experience. *Ann Thorac Surg* 1998;65:775–778.
414. Kaski JP, Tome Esteban MT, Lowe M, Sporton S, Rees P, Deanfield JE, McKenna WJ, Elliott PM. Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator treatment in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:372–374.
415. Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG, Pagourelis ED, Kouidi EJ, Spanos G, Kamperidis V, Gavrielides S, Karvounis H, Styliadis I, Parcharidis GE. Chronotropic incompetence and its relation to exercise intolerance in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2011;153:179–184.
416. Berruezo A, Vatasescu R, Mont L, Sitges M, Perez D, Papiashvili G, Vidal B, Francino A, Fernandez-Armenta J, Silva E, Bijnens B, Gonzalez-Juanatey JR, Brugada J. Biventricular pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a pilot study. *Heart Rhythm* 2011;8:221–227.
417. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, Myers DJ, Epstein SE. Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979;59:866–875.
418. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, Bruzzi P, Bellone P, Ortolani P, Fragola PV, Chiarella F, Zoni-Berisso M, Branzi A. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994;90:2743–2747.
419. Morner S, Johansson B, Henein M. Arrhythmogenic left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2011;151:e8–e9.
420. Bordignon S, Chun KR, Schmidt B. Epicardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia storm in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2013;15:346.
421. Wong KC, Qureshi N, Jones M, Betts TR. Epicardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia in a case of hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm. *Europace* 2013;15:296.
422. Dukkkipati SR, d'Avila A, Soejima K, Bala R, Inada K, Singh S, Stevenson WG, Marchlinski FE, Reddy VY. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:185–194.
423. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Hodge DO, Wiste HJ, Ommen SR. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:234–241.

424. Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, Formisano F, Barison A, Masci PG, Strata E, Bacigalupo L, Marzilli M, Pingitore A, Lombardi M. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:922–929.
425. Olivetto I, Monteregeggi A, Mazzuoli F, Cecchi F. Clinical utility and safety of exercise testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *GI Ital Cardiol* 1999;29:11–19.
426. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;109:1494–1498.
427. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147–3197.
428. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers Lives: Reviewing Maternal Deaths to make motherhood safer – 2003–2005. The seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. 2008.
429. Silversides CK, Sermer M, Siu SC. Choosing the best contraceptive method for the adult with congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:298–305.
430. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, Kells CM, Bergin ML, Kiess MC, Marcotte F, Taylor DA, Gordon EP, Spears JC, Tam JW, Amankwah KS, Smallhorn JF, Farine D, Sorensen S. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104: 515–521.
431. Autore C, Conte MR, Piccininno M, Bernabo P, Bonfiglio G, Bruzzi P, Spirito P. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1864–1869.
432. Avila WS, Amaral FM, Ramires JA, Rossi EG, Grinberg M, Bortolotto MR, Mady C, Krieger JE, Zugaib M. Influence of pregnancy on clinical course and fetal outcome of women with hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:480–485.
433. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, Firoozi S, Sachdev B, Condon M, Gimeno JR, Murphy R, Elliott PM, McKenna WJ. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89:752–756.
434. Krul SP, van der Smagt JJ, van den Berg MP, Sollie KM, Pieper PG, Spaendonck-Zwarts KY. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail* 2011;13:584–594.
435. Schuler PK, Herrey A, Wade A, Brooks R, Peebles D, Lambiase P, Walker F. Pregnancy outcome and management of women with an implantable cardioverter defibrillator: a single centre experience. *Europace* 2012;14:1740–1745.
436. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegenhart HW, van Dijk AP, Voors AA, Yap SC, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010;31:2124–2132.
437. Lui GK, Silversides CK, Khairy P, Fernandes SM, Valente AM, Nickolaus MJ, Earing MG, Aboulhosn JA, Rosenbaum MS, Cook S, Kay JD, Jin Z, Gersony DR. Heart rate response during exercise and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation* 2011;123:242–248.
438. Tadmor OP, Keren A, Rosenak D, Gal M, Shaia M, Hornstein E, Yaffe H, Graff E, Stern S, Diamant YZ. The effect of disopyramide on uterine contractions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:482–486.
439. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1307–1311.
440. Joglar JA, Page RL. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 1999;20:85–94.
441. Tromp CH, Nanne AC, Pernet PJ, Tukkie R, Bolte AC. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J* 2011;19:134–136.
442. Walker D, Kaur N, Bell R, Walker F. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pregnancy: University College London Hospital experience. *Minerva Anestesiol* 2007;73:485–486.
443. Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;54:387–396.
444. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006;114:1633–1644.
445. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, Granata M, Spataro A, Bellone P, Caselli G, Biffi A, Vecchio C, Maron BJ. Morphology of the “athlete's heart” assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol* 1994;74: 802–806.
446. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991;324: 295–301.
447. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Spataro A, Caselli G. Athlete's heart in women. Echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *JAMA* 1996;276:211–215.
448. Biffi A, Maron BJ, Culasso F, Verdile L, Fernando F, Di Giacinto B, Di Paolo FM, Spataro A, Delise P, Pelliccia A. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am J Cardiol* 2011;107:697–703.
449. Biffi A, Maron BJ, Di Giacinto B, Porcaccia P, Verdile L, Fernando F, Spataro A, Culasso F, Casasco M, Pelliccia A. Relation between training-induced left ventricular hypertrophy and risk for ventricular tachyarrhythmias in elite athletes. *Am J Cardiol* 2008;101:1792–1795.
450. Wilson MG, Sharma S, Carre F, Charron P, Richard P, O'Hanlon R, Prasad SK, Heidebuchel H, Brugada J, Salah O, Sheppard M, George KP, Whyte G, Hamilton B, Chalabi H. Significance of deep T-wave inversions in asymptomatic athletes with normal cardiovascular examinations: practical solutions for managing the diagnostic conundrum. *Br J Sports Med* 2012;46 Suppl 1:i51–i58.
451. Konno T, Fujino N, Hayashi K, Uchiyama K, Masuta E, Katoh H, Sakamoto Y, Tsubokawa T, Ino H, Yamagishi M. Differences in the diagnostic value of various criteria of negative T waves for hypertrophic cardiomyopathy based on a molecular genetic diagnosis. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:577–582.
452. Corrado D, Pelliccia A, Heidebuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, Biffi A, Buja G, Delise P, Gussac I, Anastasakis A, Bjornstad HH, Carre F, Deligiannis A, Dugmore D, Fagard R, Hoogsteen J, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Solberg E, Vanhees L, Drezner J, Estes NA III, Iliceto S, Maron BJ, Peidro R, Schwartz PJ, Stein R, Thiene G, Zeppilli P, McKenna WJ. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010; 31:243–259.
453. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, Abraham TP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:787–800.
454. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Non-invasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:733–742.
455. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation* 2002;105:944–949.
456. Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes. *Br Heart J* 1993;69: 125–128.
457. Papadakis M, Carre F, Kervio G, Rawlins J, Panoulas VF, Chandra N, Basavarajaiah S, Carby L, Fonseca T, Sharma S. The prevalence, distribution, and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro-Caribbean origin. *Eur Heart J* 2011;32:2304–2313.
458. Sheikh N, Papadakis M, Carre F, Kervio G, Panoulas VF, Ghani S, Zaidi A, Gati S, Rawlins J, Wilson MG, Sharma S. Cardiac adaptation to exercise in adolescent athletes of African ethnicity: an emergent elite athletic population. *Br J Sports Med* 2013; 47:585–592.

459. Pagourelis ED, Efthimiadis GK, Kouidi E, Zorou P, Giannoglou G, Deligiannis A, Athyros VG, Karagiannis A, Geleris P. Efficacy of various "classic" echocardiographic and laboratory indices in distinguishing the "gray zone" between athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Echocardiography* 2013;30: 131–139.
460. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, Laczay B, Siminovitch K, Woo A, Rakowski H. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:19–26.
461. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507–1513.
462. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41–46.
463. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292: 2343–2349.
464. Skudicky D, Sareli P, Libhaber E, Candy G, Radevski I, Valtchanova Z, Tshela E, Thijs L, Wang JG, Staessen JA. Relationship between treatment-induced changes in left ventricular mass and blood pressure in black african hypertensive patients: results of the Baragwanath Trial. *Circulation* 2002;105:830–836.
465. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Cherif PC, Smith BA, Dahlöf B. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119:530–537.
466. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525–533.
467. Pewsner D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007; 335:711.
468. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, Frandsen E, Dige-Petersen H, Rokkedal J, Devereux RB, Ibsen H. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. *Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension. Am Heart J* 2002;144: 530–537.
469. Tang W, Devereux RB, Rao DC, Oberman A, Hopkins PN, Kitzman DW, Arnett DK. Associations between angiotensinogen gene variants and left ventricular mass and function in the HyperGEN study. *Am Heart J* 2002;143:854–860.
470. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr* 2008;152: 73–78.
471. Petersen SE, Selvanayagam JB, Francis JM, Myerson SG, Wiesmann F, Robson MD, Ostman-Smith I, Casadei B, Watkins H, Neubauer S. Differentiation of athlete's heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7:551–558.
472. Sipola P, Magga J, Husso M, Jaaskelainen P, Peuhkurinen K, Kuusisto J. Cardiac MRI assessed left ventricular hypertrophy in differentiating hypertensive heart disease from hypertrophic cardiomyopathy attributable to a sarcomeric gene mutation. *Eur Radiol* 2011;21:1383–1389.
473. Puntmann VO, Jahnke C, Gebker R, Schnackenburg B, Fox KF, Fleck E, Paetsch I. Usefulness of magnetic resonance imaging to distinguish hypertensive and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:1016–1022.
474. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Porcellati C. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value. *Hypertension* 2005;45:412–418.
475. Gerds E, Okin PM, Boman K, Wachtell K, Nieminen MS, Dahlöf B, Devereux RB. Association of heart failure hospitalizations with combined electrocardiography and echocardiography criteria for left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2012;25:678–683.
476. Cuspidi C, Negri F, Muiesan ML, Capra A, Lonati L, Milan A, Sala C, Longo M, Morganti A. Prevalence and severity of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in clinical practice. *Blood Press* 2011;20:3–9.
477. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Lazzari P, Zoppi A, Preti P, Derosa G. Losartan and amlodipine on myocardial structure and function: a prospective, randomized, clinical trial. *Diabet Med* 2012;29:24–31.
478. Peterson GE, de Backer T, Contreras G, Wang X, Kendrick C, Greene T, Appel LJ, Randall OS, Lea J, Smogorzewski M, Vagoescu T, Phillips RA. Relationship of left ventricular hypertrophy and diastolic function with cardiovascular and renal outcomes in African Americans with hypertensive chronic kidney disease. *Hypertension* 2013; 62:518–525.
479. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001;88: 53–58.
480. Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, Iwase M, Murohara T, Yokota M. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* 2004;110:3808–3814.
481. Faber L, Heemann A, Surig M, Michalowski Z, Gleichmann U, Klempt HW. Outflow acceleration assessed by continuous-wave doppler echocardiography in left ventricular hypertrophy: an analysis of 103 consecutive cases. *Cardiology* 1998;90: 220–226.
482. Zywicki K, Jenni R, Pellikka PA, Faeh-Gunz A, Seifert B, Attenhofer Jost CH. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction evoked by exercise echocardiography: prevalence and predictive factors in a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:665–671.
483. Savage DD, Seides SF, Clark CE, Henry WL, Maron BJ, Robinson FC, Epstein SE. Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1978;58:402–408.
484. Montgomery JV, Harris KM, Casey SA, Zenovich AG, Maron BJ. Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005; 96:270–275.
485. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987;317: 787–792.
486. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, Seeley D, Hearst N, Hulley SB. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990;65:742–747.
487. Hennemerdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001;19:167–177.
488. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, Van Driest SL, Tajik AJ, Nishimura RA, Ackerman MJ. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofibrillar mutations. *Mayo Clin Proc* 2006;81:459–467.
489. Konishi C, Shiraishi J, Muraguchi N, Ohtsuki K, Inoue M, Tatsumi T, Azuma A, Matsubara H. Beneficial effect of cibenzoline on left ventricular pressure gradient with sigmoid septum. *Circ J* 2004;68:968–971.
490. Ranasinghe I, Yeoh T, Yiannikas J. Negative inotropic agents for the treatment of left ventricular outflow tract obstruction due to sigmoid septum and concentric left ventricular hypertrophy. *Heart Lung Circ* 2011;20:579–586.
491. Tuset N, Cramariuc D, Rieck AE, Wachtell K, Gerds E. Asymmetric septal hypertrophy - a marker of hypertension in aortic stenosis (a SEAS substudy). *Blood Press* 2010;19:140–144.
492. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, Maceira A, Roussin I, Northridge DB, Kilner PJ, Cook SA, Boon NA,

- Pepper J, Mohiaddin RH, Newby DE, Pennell DJ, Prasad SK. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:50.
493. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
494. Di Tommaso L, Stassano P, Mannacio V, Russolillo V, Monaco M, Pina G, Vosa C. Asymmetric septal hypertrophy in patients with severe aortic stenosis: the usefulness of associated septal myectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:171–175.
495. Kar AK, Roy S, Panja M. Aortic regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Assoc Physicians India* 1993;41:576–578.
496. Shiota T, Sakamoto T, Takenaka K, Amano K, Hada Y, Hasegawa I, Suzuki J, Takahashi H, Sugimoto T. Aortic regurgitation associated with hypertrophic cardiomyopathy: a colour Doppler echocardiographic study. *Br Heart J* 1989;62: 171–176.
497. 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: 365–371.
498. Brown PS Jr., Roberts CS, McIntosh CL, Clark RE. Aortic regurgitation after left ventricular myotomy and myectomy. *Ann Thorac Surg* 1991;51:585–592.
499. Sasson Z, Prieur T, Skrobik Y, Fulop JC, Williams WG, Henderson MA, Gresser C, Wigle ED, Rakowski H. Aortic regurgitation: a common complication after surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:63–67.
500. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:307–332.
501. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, Bezante GP, Bruzzi P. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999;99:2132–2137.
502. Alessandri N, Pannarale G, del Monte F, Moretti F, Marino B, Reale A. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and infective endocarditis: a report of seven cases and a review of the literature. *Eur Heart J* 1990;11:1041–1048.
503. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus AM, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369–2413.
504. Vijgen J, Botto G, Camm J, Hoijer CJ, Jung W, Le Heuzey JY, Lubinski A, Norekval TM, Santomauro M, Schlij M, Schmid JP, Vardas P. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving by patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2010;9:3–14.
505. Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, Gibbs S, Boon N, Hackett D, Aps C, Anderson M, Cleland J. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010;96 Suppl 2:ii1–16.
506. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 201–211.