

# **CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA E MORTE SÚBITA CARDÍACA**

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto  
de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

**Autora: Teresa de Ataíde e Melo Faria da Mota**

6º ano profissionalizante

Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo 2013/2014

**Orientador: Dr. Severo Barreiros Torres**

Professor Associado Convidado ICBAS-UP

Chefe de Serviço de Cardiologia do CHP

**Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**

**Universidade do Porto**

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228

4050-313 Porto, Portugal

Porto | Junho 2014

## Agradecimentos

Ao Dr. Severo Barreiros Torres, pela disponibilidade constante, pela paciência e tranquilidade inesgotáveis e pelo exemplo de profissionalismo. Será para mim sempre uma referência enquanto Médico e Pessoa.

Aos meus pais, por serem os meus pilares, pelo amor incondicional e por me ensinarem a acreditar, desde sempre, que não existem limites para os nossos sonhos ou ambições.

Às minhas amigas, por me acompanharem em cada passo deste percurso, por serem cúmplices em todos os momentos, por estarem presentes em cada memória.

**Índice**

Agradecimentos .....	ii
Resumo.....	1
Abstract .....	2
Abreviaturas .....	3
Introdução .....	4
Definição.....	6
Diagnóstico Diferencial.....	7
Características Genéticas e correlação genótipo/fenótipo.....	9
Alterações Histológicas .....	10
Alterações Morfológicas.....	11
Fisiopatologia .....	13
História Natural .....	15
Insuficiência Cardíaca.....	15
Fibrilhação auricular.....	16
Morte Súbita Cardíaca.....	17
Prevenção de Morte Súbita Cardíaca .....	17
Risco de Morte Súbita Cardíaca.....	19
Estratificação de Risco: Fatores e Modificadores de Risco .....	19
Conclusões.....	25
Referências Bibliográficas .....	26

## Resumo

A Cardiomiopatia Hipertrófica é a doença genética cardiovascular mais comum na população geral, com uma prevalência aproximada de 1:500 pessoas<sup>[2]</sup>. Trata-se de uma patologia majoritariamente familiar, para a qual já foram identificados mais de 1400 mutações, em 11 genes diferentes. Atualmente, a correlação genótipo-fenótipo ainda não se encontra bem estabelecida, não sendo possível associar um prognóstico de malignidade ou benignidade a mutações específicas. Para além disso, reconhece-se que a sua expressão é influenciada por diversos fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Trata-se de uma patologia complexa, que se manifesta de forma heterogênea, em relação às suas características histológicas e morfológicas e à sintomatologia manifestada por diferentes indivíduos.

A Morte Súbita Cardíaca é a consequência mais imprevisível e devastadora da Cardiomiopatia Hipertrófica, pois ocorre predominantemente em jovens, e em indivíduos assintomáticos ou com sintomatologia frustrada. Hoje em dia, é reconhecida a eficácia dos Cardioversores Desfibriladores Implantáveis na prevenção deste evento. Contudo, os modelos de estratificação de risco que orientam a sua utilização em estratégias de prevenção primária ainda sobrestimam o número de casos em que esta será benéfica, expondo muitos pacientes a complicações iatrogênicas desnecessárias. Já existem outros modelos atualmente em estudo, que pretendem aumentar a precisão no cálculo desse risco.

O objetivo da presente revisão é estudar a complexidade da Cardiomiopatia Hipertrófica nas suas diversas vertentes (genética, histológica, morfológica e clínica) com base no conhecimento atualmente disponível, e compreender as dificuldades existentes na estratificação do risco de Morte Súbita Cardíaca, nestes pacientes.

A metodologia usada teve como base a pesquisa bibliográfica de artigos científicos de publicações nacionais e internacionais e de estudos considerados pertinentes no desenvolvimento dos objetivos definidos.

**Palavras-Chave:** Cardiomiopatia Hipertrófica, Morte Súbita Cardíaca, Cardioversor Desfibrilador Implantável, estratificação de risco.

## Abstract

Hypertrophic Cardiomyopathy is the most common cardiovascular genetic disease, with an approximate prevalence of 1:500 individuals, in the general population. It is a predominantly familiar pathology caused by over 1400 mutations in 11 different genes. At the present moment, its genotype-phenotype correlation hasn't been established yet, which makes it impossible to associate a malignant or benign prognosis to specific mutations. Besides, it has been recognized that its phenotypic expression is influenced by several different genetic, epigenetic and environmental features. It is a complex disease, with heterogeneous expression regarding its histological and morphological features, as well as the clinical symptoms of each individual.

Sudden Cardiac Death is the most unpredictable and devastating consequence of Hypertrophic Cardiomyopathy, affecting mainly young people and asymptomatic or mildly symptomatic patients. Nowadays, the effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators in preventing these events is widely recognized. However, the risk stratification models that sustain its use in primary prevention strategies still overestimate the number of situations that will benefit from it, being therefore responsible for unnecessary exposure to iatrogenic complications. There are new models currently under development, with the purpose to increase the accuracy in determining that risk.

The aim of this review is to study the complexity of Hypertrophic Cardiomyopathy in its different aspects (genetic, histological, morphological and clinical), based on current knowledge, and to understand the difficulties associated with risk stratification for Sudden Cardiac Death.

The methodology used was based on bibliographic research of national and international scientific articles, as well as studies considered relevant to the accomplishment of the established purpose.

**Keywords:** Hypertrophic Cardiomyopathy, Sudden Cardiac Death, Implantable Cardioverter-Defibrillator, risk stratification.

## Abreviaturas

- CMH** – Cardiomiopatia hipertrófica
- HVE** – Hipertrofia do ventrículo esquerdo
- RMNc** – Ressonância magnética nuclear cardíaca
- VE** – Ventrículo esquerdo
- IC** – Insuficiência cardíaca
- FA** – Fibrilhação auricular
- MSC** – Morte súbita cardíaca
- TVS** – Taquicardia ventricular sustentada
- FV** – Fibrilhação ventricular
- CDI** – Cardioversor desfibrilhador implantável
- TSVE** – Trato de saída do ventrículo esquerdo
- ATP** – Adenosina trifosfato
- ACCF** – *American College of Cardiology Foundation*
- AHA** – *American Heart Association*
- VD** – Ventrículo direito
- SAM** – Movimento anterior sistólico da válvula mitral
- FC** – Frequência cardíaca
- TVNS** – Taquicardia ventricular não sustentada
- ECG** – Eletrocardiograma
- FEVE** – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
- AVC** – Acidente vascular cerebral
- NYHA** – *New York Heart Association*
- RTG** – Realce tardio com gadolínio

## Introdução

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é uma patologia genética cardiovascular, classicamente caracterizada por hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) inexplicada, sem dilatação das câmaras cardíacas, na ausência de outra doença cardíaca ou sistêmica passível de justificar a magnitude da hipertrofia verificada em determinado paciente. A sua prevalência na população geral é estimada em 1:500 indivíduos, o que a torna a patologia genética cardiovascular mais comum<sup>[2]</sup>, sendo maioritariamente transmitida de modo autossômico dominante.

Apesar da sua prevalência, a identificação dos indivíduos que sofrem de CMH não é fácil, estando sub-diagnosticada. O diagnóstico clínico desta patologia baseia-se essencialmente na deteção, através do ecocardiograma ou da ressonância magnética nuclear cardíaca (RMNc), de uma espessura máxima da parede do ventrículo esquerdo (VE) igual ou superior a 15mm ou de uma hipertrofia ligeira (13 a 14 mm) concomitante com outros fatores relevantes, como uma história familiar positiva de CMH<sup>[1]</sup>. Com o avanço das técnicas de diagnóstico molecular e sequenciação genética tem sido possível identificar diversas mutações associadas a manifestações fenotípicas de CMH, que afetam principalmente as proteínas sarcoméricas do miocárdio. O reconhecimento progressivo das mutações subjacentes à CMH desencadeou o diagnóstico de pacientes genotipicamente positivos que, contudo, não apresentam qualquer manifestação da doença (genótipo positivo/fenótipo negativo) ou que simplesmente não manifestam hipertrofia evidente (CMH pré-clínica)<sup>[3]</sup>. Trata-se, como tal, de uma doença complexa, com uma enorme heterogeneidade no que diz respeito às características histológicas e morfológicas, à apresentação clínica e à história natural. Naturalmente, o estudo e compreensão crescentes dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da doença e do espectro de manifestações clínicas associadas permitirá que o seu diagnóstico seja mais preciso e abrangente.

Apesar da história natural da CMH ser extremamente variável, os pacientes, quando sintomáticos, podem ser agrupados de acordo com o quadro clínico predominante, que pode ser Insuficiência Cardíaca (IC), Fibrilhação Auricular (FA) ou eventos associados a Morte Súbita Cardíaca (MSC)<sup>[4]</sup>.

A MSC é a consequência mais devastadora da CMH, quer pela sua elevada imprevisibilidade, pois pode surgir em pacientes assintomáticos constituindo o primeiro sinal de apresentação da doença, quer por ocorrer maioritariamente em jovens, com um impacto profundo nas famílias e na comunidade. Existem atualmente estratégias de prevenção deste evento, através da interrupção das arritmias que estão na sua origem, como a taquicardia

ventricular sustentada (TVS) ou a fibrilhação ventricular (FV), por um cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI). Sendo assim, uma das principais componentes da atual abordagem aos pacientes com CMH e respectivas famílias é a avaliação do risco de MSC, já que em indivíduos com risco mais elevado poder-se-á considerar a implantação profilática deste dispositivo, como estratégia de prevenção primária<sup>[1]</sup>.

Hoje em dia, um dos maiores desafios do acompanhamento dos pacientes com CMH é a seleção e validação de critérios não invasivos, bem definidos, que permitam estimar o risco de MSC de modo a que este se aproxime o mais possível do risco real de cada paciente. Através dessas variáveis, será possível elaborar um modelo que, por um lado, possibilite a identificação de uma percentagem elevada dos pacientes em risco de sofrer eventos associados a MSC, e que, por outro lado, seja capaz de minimizar o número de intervenções desnecessárias, em pacientes erradamente classificados como tendo alto risco de MSC.

## Definição

A CMH é uma patologia cardíaca complexa, cuja compreensão se mantém em permanente evolução. As primeiras tentativas de descrever e classificar esta entidade surgiram nos anos 50, através de expressões como “obstrução funcional do VE”<sup>[5]</sup> ou “hipertrofia cardíaca assimétrica”<sup>[6]</sup>, reconhecendo a existência de uma disfunção ventricular com obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (TSVE), associada a HVE. Posteriormente, nos anos 60, foi definida como um processo patológico específico, no qual estavam presentes características como hipertrofia septal assimétrica, desarranjo miofibrilar e obstrução dinâmica do TSVE, mimetizando uma estenose aórtica, tendo sido classificada como “Cardiomiopatia Obstrutiva”<sup>[7]</sup> ou “Estenose Subaórtica Hipertrófica Idiopática”<sup>[8]</sup>. Só em 1979 foi proposta a atual classificação, que permite a inclusão de ambas as formas hemodinâmicas – obstrutiva e não obstrutiva – e que permanece até hoje como sendo a mais consensual<sup>[9]</sup>.

A procura dispersa de um nome capaz de definir esta entidade clínica conduziu, ao longo de décadas, à utilização de cerca de 80 designações individuais diferentes para a mesma<sup>[9]</sup>, o que poderá ter contribuído para o seu baixo reconhecimento entre a população geral, quando comparado com o de outras patologias cardíacas menos comuns<sup>[10]</sup>. Esta dificuldade reflete, por um lado, a sua heterogeneidade no que diz respeito à apresentação clínica, história natural, morfologia e substrato genético, e, por outro lado, a progressiva compreensão dos processos fisiopatológicos que lhe são subjacentes.

Atualmente, a CMH é generalizadamente definida como uma doença genética cardiovascular, cujo diagnóstico se baseia na presença de HVE inexplicável, sem dilatação das câmaras cardíacas, na ausência de outra doença cardíaca ou sistémica passível de produzir o nível de hipertrofia observado no paciente, e independentemente da existência de obstrução do TSVE<sup>[1, 10]</sup>. Contudo, apesar de ser relativamente consensual, esta definição constitui ainda uma tentativa de aproximação à verdadeira aceção da entidade em causa. Existem quadros clínicos em que é identificada uma entidade histológica e geneticamente relacionada com formas padrão de CMH, sem que exista, contudo, HVE, o que pode sugerir que esta característica não seja um critério imprescindível para o diagnóstico<sup>[1, 11]</sup>. De facto, tem-se verificado um aumento do número de situações em que a identificação de mutações genéticas presumivelmente envolvidas na patogénese da doença não é acompanhada pela expressão fenotípica prevista<sup>[12]</sup>. A evolução e disponibilidade crescente de meios de diagnóstico molecular, com consequente reconhecimento destes casos, têm ampliado o espectro de manifestações clínicas da doença, aceites como tal<sup>[4, 12]</sup>.

A definição exclusivamente genética da doença mostra-se no entanto restritiva, pois apesar de haver um predomínio de mutações sarcoméricas na sua patogênese, existe uma minoria de casos em que o mesmo não se verifica. Como tal, a sua determinação como critério diagnóstico iria, inevitavelmente, excluí-los. Por outro lado, este tipo de mutações pode estar presente nas Cardiomiopatias Dilatada e Restritiva<sup>[11]</sup>, sendo um critério pouco específico.

Por fim, a definição patológica, sustentada na presença de desarranjo miocítico do miocárdio, não se apresenta como uma opção viável, pois não apresenta especificidade para a CMH<sup>[13]</sup>, e não contempla achados clínicos capazes de auxiliar e suportar o diagnóstico<sup>[11]</sup>.

Existe uma definição discutida ultimamente, alternativa à classificação clinico-patológica, que propõe que a via final comum para a CMH resida no desequilíbrio entre as necessidades energéticas e a síntese de energia, quer pela deficiente utilização de adenosina trifosfato (ATP) associada às mutações sarcoméricas<sup>[14]</sup>, quer por interferências na cadeia de síntese, transferência, regulação e consumo de ATP, associadas a defeitos metabólicos e mitocondriais<sup>[11]</sup>.

## Diagnóstico Diferencial

A dificuldade em estabelecer uma definição final e precisa de CMH acentua a complexidade do seu diagnóstico diferencial, relativamente a outras doenças em que se constata a presença de hipertrofia ventricular esquerda. Na presença de um grau moderado de HVE, surge geralmente essa dificuldade face à possibilidade de se poder dever a Doença Cardíaca Hipertensiva<sup>[15]</sup> ou à entidade designada por “Coração de Atleta” onde ocorre uma remodelação cardíaca fisiológica condicionada pela atividade física acentuada<sup>[16, 17]</sup>. Existem outros distúrbios metabólicos ou infiltrativos que se manifestam por HVE, capazes de mimetizar a CMH, como doenças mitocondriais<sup>[18, 19]</sup>, doença de Fabry<sup>[20, 21]</sup> e doenças de armazenamento<sup>[22]</sup>. Segundo a classificação proposta pela *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) e pela *American Heart Association* (AHA), estas patologias não devem ser incluídas no espectro de manifestações da CMH, visto que nestes casos a HVE ocorre no contexto de um distúrbio com envolvimento multissistémico, ou devido a mutações em genes diferentes daqueles implicados na patogênese da Cardiomiopatia Hipertrófica<sup>[1]</sup> (figura 1). O diagnóstico destas formas aparentemente semelhantes mas etiologicamente distintas da CMH, também designadas por “fenocópias”<sup>[23]</sup>, reveste-se de grande importância, pois tem implicações no prognóstico, na terapêutica e no aconselhamento

genético dos pacientes e respetivas famílias<sup>[23, 24]</sup>. A história natural destas doenças envolve muitas vezes uma incidência mais elevada de alterações da condução elétrica cardíaca, de dilatação das câmaras cardíacas e de progressão para insuficiência cardíaca; mutações no gene LAMP2 (proteína 2 da membrana lisossômica) estão geralmente associadas a uma evolução clínica rápida e letal até à 3ª década de vida, pelo que o seu diagnóstico deve conduzir a orientação precoce para transplante cardíaco<sup>[25, 26]</sup>. É igualmente importante proceder a uma avaliação cuidada de outros sistemas, e manter a vigilância para complicações extra-cardíacas que possam surgir paralelamente à hipertrofia ventricular. Por outro lado, o início de terapias específicas, como a reposição enzimática na doença de Fabry, pode alterar a história natural destas doenças, aumentando a sobrevida dos pacientes. É também crucial reconhecer padrões de hereditariedade distintos do da CMH, com impacto significativo no delineamento do aconselhamento genético<sup>[11]</sup>.

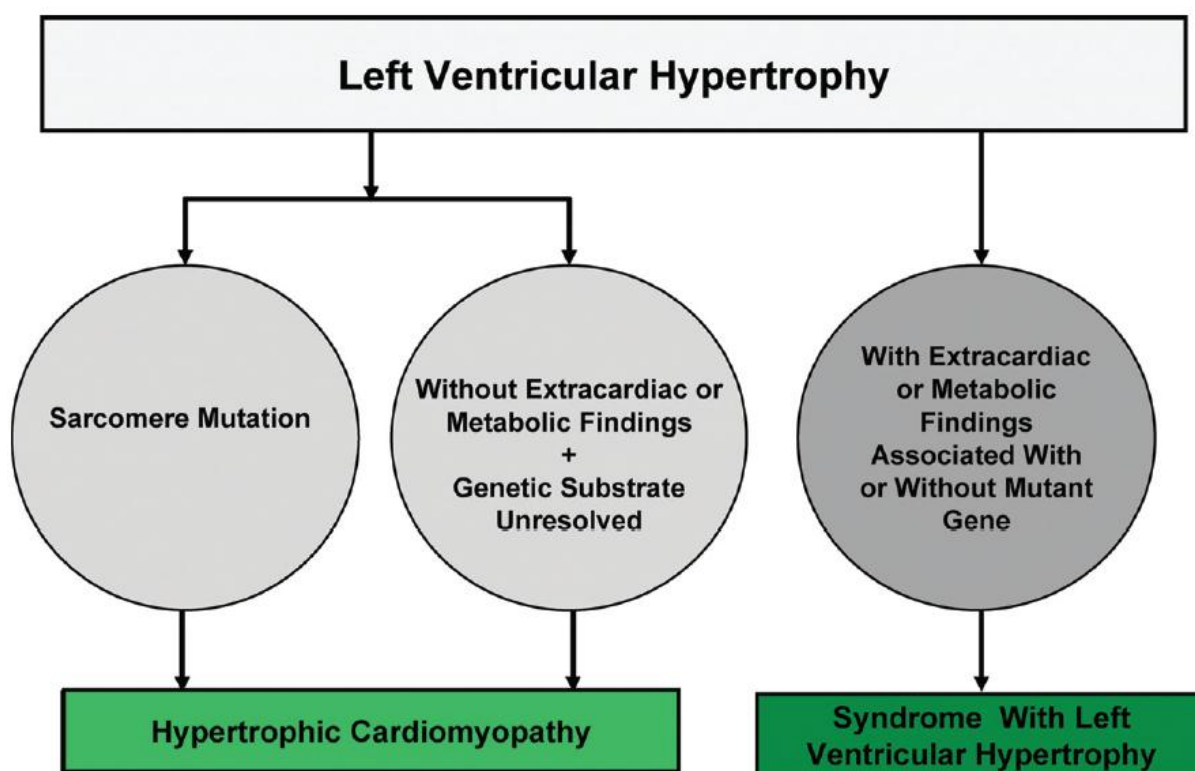


Figura 1. Diagnóstico diferencial entre Cardiomiopatia Hipertrófica e outras doenças com hipertrofia ventricular esquerda<sup>[1]</sup>.

## Características Genéticas e correlação genótipo/fenótipo

A CMH é uma doença hereditária, cuja transmissão genética ocorre mais frequentemente segundo um modo mendeliano autossômico dominante<sup>[27]</sup>; cada descendente de um indivíduo afetado apresenta, desde modo, 50% de probabilidade de herdar a mutação<sup>[14, 25, 28]</sup>. A presença de uma história familiar positiva ocorre em cerca de 60% dos casos<sup>[13, 28]</sup>, atribuindo-se os restantes casos a situações de doença familiar não reconhecida ou de doença esporádica por mutações “de novo”<sup>[25, 28]</sup>.

Atualmente reconhece-se a importância de cerca de 11 genes, com forte evidência de patogenicidade para a entidade em causa, estando identificadas mais de 1400 mutações, expressas primária ou exclusivamente no coração<sup>[4, 25]</sup>. Estes genes codificam componentes proteicos miofilamentares com funções contráteis ou reguladoras, relacionados com os filamentos espessos ou delgados do sarcómero e do disco Z<sup>[25, 27, 28]</sup>. Os genes mais frequentemente envolvidos, implicados em aproximadamente 70% dos casos, são o MYH7 (cadeia pesada da  $\beta$ -miosina) e o MYBPC3 (proteína C cardíaca ligada à miosina), enquanto outros genes, como o TPM1 ( $\alpha$ -tropomiosina), TNNT2 (troponina T), TNNI3 (troponina I) e ACTC ( $\alpha$ -actina) são individualmente responsáveis por 1-5% dos casos<sup>[4, 25]</sup>. Várias outras mutações com um impacto patogénico menos evidente foram identificadas, em genes do sarcómero, do disco Z e relacionados com mobilização do cálcio, que incluem o MYH6 (cadeia pesada da  $\alpha$ -miosina), TTN (titina), CSRP3 (proteína Lim muscular), VCL (vinculina), e CASQ2 (calsequestrina)<sup>[25]</sup>. Constatou-se igualmente que a maioria das mutações é “privada”, ou seja, característica de uma determinada família<sup>[4, 11, 12, 24]</sup>.

Apesar do aperfeiçoamento e difusão das técnicas de análise molecular e identificação de mutações genéticas, em aproximadamente 40% dos pacientes diagnosticados com CMH essa deteção não é possível. Algumas hipóteses para a existência de indivíduos com genótipo “negativo” são a baixa sensibilidade das técnicas atualmente disponíveis, a existência de deleções/duplicações de grande dimensão ou de variações em intrões não detetadas, e a presença de mutações em regiões não sequenciadas do sarcómero<sup>[11, 29]</sup>.

A CMH pode manifestar-se através de um amplo espectro de quadros clínicos, com grande diversidade no que diz respeito a idade de início, presença e gravidade dos sintomas, grau de obstrução do TSVE, grau de hipertrofia, grau de fibrose e desarranjo miocítico, e risco de morte súbita cardíaca<sup>[1, 29-31]</sup>. Estudos têm demonstrado que a doença apresenta expressividade variável interfamiliar, mas também intrafamiliar, com diversas expressões fenotípicas associadas a um substrato genético igual, em membros da mesma

família<sup>[4, 24, 32]</sup>. Um estudo recente avaliou a expressão da doença numa série de famílias com CMH relacionada com mutações no gene MYBPC3, tendo obtido resultados que traduzem características como heterogeneidade clínica independente do tipo de mutação, penetrância incompleta ao longo da vida, penetrância dependente do género (superior no sexo masculino), e reduzida incidência de HVE na idade adulta<sup>[33]</sup>. Este conhecimento acentua a importância do papel desempenhado por outros fatores genéticos, epigenéticos e ambientais no desenvolvimento de um fenótipo patogénico.

A dificuldade em determinar uma correlação genótipo/fenótipo consistente explica a incapacidade de estabelecer um prognóstico preciso com base em mutações específicas. Apesar de, no passado, ter havido múltiplas tentativas de atribuir carácter “maligno” ou “benigno” a determinadas mutações, com o objetivo de prever um resultado clínico a partir do diagnóstico genético, vários estudos posteriores contradisseram e mostraram inconsistências nas previsões iniciais, pondo em causa a aplicabilidade dessas associações<sup>[29, 30]</sup>. No entanto, têm surgido evidências de que indivíduos com testes genéticos positivos para mutações sarcoméricas relacionadas com a doença têm um fenótipo visivelmente mais grave, quando comparados com aqueles que apresentam resultados negativos<sup>[34-36]</sup>, ou seja, um teste genético “positivo” poderá, só por si, prever uma evolução clínica mais adversa, em pacientes com CMH<sup>[29]</sup>. Deve, ainda, considerar-se a possibilidade de existirem duas ou mais mutações associadas, no mesmo indivíduo, o que pode condicionar a abordagem e o aconselhamento genético. Tem sido descrito que a presença de mutações duplas, triplas ou complexas, presentes em 3 a 5% dos indivíduos diagnosticados<sup>[24, 37, 38]</sup>, poderá estar associada a expressões mais graves da doença, com pior prognóstico, incluindo idade de instalação mais precoce, maior grau de hipertrofia e maior incidência de morte súbita cardíaca, mesmo na ausência de fatores de risco<sup>[38-40]</sup>. Estas observações são consistentes com a hipótese do “efeito de dose dupla”, em que quantidades superiores de proteínas anormais, resultantes de múltiplas mutações, têm um resultado aditivo, gerando um maior grau de disrupção funcional do sarcómero<sup>[11, 37, 41]</sup>.

## Alterações Histológicas

A nível histológico, a CMH caracteriza-se tipicamente por hipertrofia e desarranjo miocítico, apresentando feixes de fibras musculares (cuja orientação é habitualmente paralela) dispostos oblíqua e perpendicularmente<sup>[6-8, 13, 30, 42]</sup>. Os miócitos apresentam-se com núcleos grandes e irregulares e ocorre degeneração das fibras musculares<sup>[13]</sup>. O desarranjo miocítico e a desorganização miofibrilar associada não são específicos da CMH

e podem ser observados sempre que exista sobrecarga de pressão ventricular ou noutras patologias, nomeadamente em doenças neuromusculares<sup>[11]</sup>. Observa-se, igualmente, fibrose com extensão variável, e doença dos pequenos vasos intramurais, com espessamento da média das artérias coronárias intramurais<sup>[13, 43, 44]</sup>. Em pacientes com CMH, a presença de fibrose desempenha um papel fundamental na arritmogénese e na diminuição da distensibilidade do miocárdio<sup>[13, 45]</sup>, tendo sido descritos vários subtipos histológicos de fibrose, incluindo fibrose subendocárdica, perivascular, de substituição, ou intersticial, que poderão ter diferentes valores preditivos do desenvolvimento de arritmias<sup>[45]</sup>.

Foi sugerido que a expressão celular aumentada de fatores tróficos e mitóticos, condicionada pela diminuição da contratilidade dos miócitos cardíacos, esteja na base das várias manifestações patológicas da CMH<sup>[46]</sup>. No entanto, a fibrose poderá explicar-se também pela relação fisiopatológica entre a isquemia e morte celular, e a deposição secundária de colagénio<sup>[14]</sup>.

## Alterações Morfológicas

Apesar de, classicamente, a HVE ser uma característica definidora de CMH<sup>[4]</sup>, esta pode estar ausente, correspondendo a um estado de CMH não-hipertrófica ou pré-clínica<sup>[47, 48]</sup>. Esta condição pode ocorrer em indivíduos com mutações reconhecidamente associadas à doença, que, no entanto, não manifestam espessamento do miocárdio, e observa-se tipicamente em recém-nascidos e crianças muito jovens<sup>[3]</sup>. No contexto desta patologia, a hipertrofia ventricular surge, tendencialmente, na segunda década de vida; contudo, sendo a doença caracterizada por penetrância incompleta e dependente da idade, esta pode manifestar-se mais tardiamente.

Os conceitos de CMH pré-clínica e CMH genótipo positivo/fenótipo negativo não devem ser considerados equivalentes<sup>[3]</sup>. Na CMH pré-clínica, apesar da ausência de HVE, podem ser detetadas outras alterações subjacentes, como limitações no relaxamento ventricular e disfunção diastólica, alterações da válvula mitral ou subvalvulares, ligeira dilatação auricular esquerda, ou maior complexidade trabecular do miocárdio<sup>[48]</sup>. Com a utilização crescente da RMNc, outras alterações, designadas por criptas, foram identificadas em pacientes sem HVE numa percentagem superior à verificada em pacientes com espessamento miocárdico evidente ou em indivíduos saudáveis (61%, 4% e 0% respetivamente)<sup>[49]</sup>. Pensa-se que possam tratar-se da expressão macroscópica do desarranjo miocítico, e caracterizam-se como sendo invaginações preenchidas por sangue visíveis no final da diástole e que ocupam mais de 50% da espessura parietal, estando

adjacentes a miocárdio com características normais<sup>[49]</sup>. O seu valor prognóstico e diagnóstico ainda não está bem definido, mas poderão ser úteis na identificação de portadores assintomáticos, com CMH pré-clínica<sup>[14, 23, 49, 50]</sup>. Apesar de não serem diagnósticas, estas anomalias podem desencadear a suspeita de CMH, no contexto de doença familiar. A crescente utilização da RMNc no estudo de famílias com casos de CMH levou à diminuição da proporção de indivíduos categorizados como tendo efetivamente genótipo positivo/fenótipo negativo, pois permitiu a deteção de situações de hipertrofia subtil, particularmente ao nível da parede livre lateral, segmento apical ou segmento basal posterior, que não tinham sido previamente identificadas através do Ecocardiograma a duas dimensões<sup>[47]</sup>.

Quando a HVE está plenamente expressa no fenótipo dos indivíduos, o seu padrão de distribuição é, na maioria dos casos, assimétrico e heterogéneo, com variações quer na localização, quer no grau de hipertrofia de segmentos adjacentes<sup>[51, 52]</sup>. As formas simétricas ou concêntricas, em que todos os segmentos ventriculares apresentam o mesmo nível de espessamento, são menos comuns<sup>[51]</sup>. A espessura máxima das paredes ventriculares hipertrofiadas é bastante variável (15 mm a 52 mm)<sup>[51, 52]</sup>. Apesar de aproximadamente metade dos pacientes ter atingimento difuso do VE, uma percentagem menor apresenta hipertrofia segmentar restrita a regiões mais pequenas do ventrículo<sup>[4, 51, 52]</sup>. Por outro lado, pode haver situações em que a hipertrofia apresente um padrão não contíguo, em que segmentos espessados sejam intercalados por áreas adjacentes de espessura normal<sup>[51, 52]</sup>. Relativamente aos segmentos afetados, verifica-se que existe quase sempre envolvimento septal<sup>[13, 51]</sup>, e que a hipertrofia predomina nos segmentos basais da parede anterior, em continuidade com o septo anterior<sup>[52]</sup>. Os pacientes com CMH podem ainda apresentar padrões menos comuns, em que a hipertrofia está confinada a um único segmento, como a parede anterolateral, o septo posterior ou o segmento apical<sup>[4, 51, 52]</sup>. A CMH Apical foi inicialmente descrita no Japão e define-se como sendo uma variante da CMH em que a hipertrofia ventricular atinge apenas ou maioritariamente o segmento apical. A sua prevalência em populações não asiáticas varia entre 3% e 11%, sendo superior em populações asiáticas, e é considerada uma forma “benigna”, com melhor prognóstico a longo prazo<sup>[53, 54]</sup>.

Alguns estudos têm mostrado que, para além do envolvimento do VE, característico desta patologia, poderá haver alterações do ventrículo direito (VD) associadas. Um estudo elaborado por Maron e colaboradores avaliou a morfologia do VD através da RMNc, em pacientes com CMH, sem hipertensão pulmonar. Os resultados mostraram que 33% dos pacientes apresentavam aumento da espessura parietal do VD, e que em 53% dos casos o atingimento da parede era difuso<sup>[55]</sup>. As disfunções sistólica e diastólica do VE presentes na CMH, juntamente com a hipertensão pulmonar secundária e consequente elevação da

pressão de enchimento ventricular, estão significativamente associadas à existência de disfunção ventricular direita, como verificado por Finocchiaro e colaboradores<sup>[56]</sup>.

Associadas a estas alterações, podem surgir malformações do aparelho valvular mitral, com folhetos alongados ou aumentados, fibrose e alterações degenerativas, e anomalias de número, morfologia, mobilidade, posição e inserção dos músculos papilares, que podem estar igualmente hipertrofiados<sup>[14, 23, 57]</sup>.

Outra característica dos pacientes com CMH é a presença de trajetos intramiocárdicos, expressão que se refere a segmentos das artérias coronárias epicárdicas, mais frequentemente do ramo descendente anterior da artéria coronária esquerda, que se encontram recobertos por miocárdio, passando por isso a efetuar um percurso intramural<sup>[1, 58]</sup>. Na presença desta alteração, a contração miocárdica sistólica provoca um estreitamento do lúmen das artérias afetadas, que persiste durante a diástole, com consequente diminuição da reserva de fluxo coronário, o que contribui para fenómenos isquémicos no território arterial envolvido<sup>[59]</sup>.

## Fisiopatologia

A fisiopatologia da CMH envolve múltiplas anomalias interrelacionadas, incluindo disfunção diastólica, obstrução do TSVE, regurgitação mitral, isquemia miocárdica e arritmias<sup>[1]</sup>.

Nos indivíduos com CMH pode verificar-se a existência de um gradiente subvalvular funcional do TSVE<sup>[1]</sup>, que foi desde cedo reconhecido como um marcador clínico de obstrução no contexto da doença<sup>[7, 8]</sup>. A presença ou ausência desta característica determina a sua caracterização em CMH obstrutiva ou não-obstrutiva, o que tem influência decisiva na sua abordagem e tratamento. Inicialmente acreditava-se que as diferenças de pressão intraventricular detetadas resultavam da contração muscular excessiva do trato de saída proximal. Mais tarde, reconheceu-se o movimento sistólico anterior da válvula mitral (SAM) e o contacto mitral-septo como sendo as principais alterações responsáveis pelo mecanismo de obstrução<sup>[60-62]</sup>, que pode ainda dever-se à hipertrofia dos músculos papilares ou à inserção anormal do músculo papilar anterolateral no folheto mitral anterior<sup>[62, 63]</sup>. O gradiente do TSVE calcula-se atualmente através do gradiente instantâneo máximo avaliado por Doppler contínuo, considerando-se que existe obstrução quando o gradiente em repouso é igual ou superior a 30 mmHg, e obstrução dinâmica quando o gradiente for inferior a 30 mmHg em repouso e igual ou superior a 30 mmHg sob sobrecarga física ou farmacológica<sup>[1]</sup>.

A distorção do aparelho valvular mitral e o SAM relacionado com a obstrução do TSVE estão frequentemente na origem de regurgitação mitral, sendo este um achado comum nestes pacientes. Em muitos casos, a disfunção valvular é um evento secundário à obstrução; contudo, é importante considerar a possibilidade de se tratar de uma alteração intrínseca da válvula mitral, já que esse diagnóstico poderá influenciar as opções terapêuticas subsequentes<sup>[23]</sup>.

Outro aspeto fisiopatológico central na CMH é a disfunção diastólica. As alterações na repolarização celular, por anomalias na recaptação intracelular do cálcio e isquemia miocárdica difusa, e o aumento da rigidez da câmara cardíaca, condicionado pela hipertrofia miocárdica e pela fibrose tecidual, são responsáveis pela redução da distensibilidade ventricular e conseqüente compromisso da função diastólica<sup>[14, 64]</sup>. A isquemia miocárdica severa, na CMH, depende essencialmente do aumento das necessidades metabólicas cardíacas, devido à hipertrofia muscular, associado a um fornecimento inadequado de sangue oxigenado aos tecidos. A disfunção diastólica do VE, a presença de trajetos intramiocárdicos e a hipertrofia da média arteriolar, com conseqüente estreitamento do lúmen vascular, criam condições adversas de enchimento coronário, contribuindo para este desequilíbrio<sup>[1]</sup>.

Existem dados sugestivos de que os pacientes com CMH sofrem uma desregulação autonómica, principalmente por diminuição da atividade parassimpática cardíaca<sup>[65]</sup>. O desequilíbrio autonómico manifesta-se, por exemplo, através da diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (FC) com manobra de Valsalva e com respiração profunda<sup>[65-67]</sup>, ou através de alterações nas respostas da pressão arterial ao exercício, definidas pela incapacidade de elevar a pressão arterial sistólica em 20 mmHg ou pela diminuição da mesma. A hipotensão induzida pelo exercício é uma característica reconhecida da CMH, manifestada por cerca de um terço dos pacientes<sup>[68, 69]</sup>. A presença de uma resposta de pressão arterial anormal está associada a um pior prognóstico<sup>[66]</sup> embora tenha um valor preditivo positivo baixo para MSC<sup>[69]</sup>.

Nestes pacientes, há um risco acrescido de arritmias auriculares e ventriculares, sendo as taquiarritmias particularmente comuns. A fibrilação auricular é a arritmia mais frequentemente descrita, com uma prevalência de 20 a 25%<sup>[70]</sup>. Relativamente à presença de taquiarritmias ventriculares, os estudos mostram resultados variáveis no que diz respeito à sua frequência e padrão; verifica-se que a presença de extrassístoles ventriculares é muito frequente, tanto na forma isolada como na forma emparelhada e que a taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ocorre em 20-25% dos pacientes<sup>[71]</sup>. Apesar da variedade de evento arrítmicos associados à CMH, a TVNS é a única arritmia reconhecidamente associada a risco aumentado de MSC<sup>[71, 72]</sup>. Contudo, a força desta associação varia substancialmente em função das populações estudadas, sendo mais forte em grupos de alto

risco, selecionados em centros de cuidados terciários<sup>[71]</sup>. Por outro lado, tem valor preditivo positivo baixo e valor preditivo negativo elevado<sup>[73]</sup>, o que facilita a tranquilização do paciente, na ausência de episódios de TVNS no estudo de eletrocardiograma (ECG) Holter. A fibrose miocárdica, uma característica particularmente importante na fisiopatologia da CMH, encontra-se aumentada em pacientes com TVNS<sup>[74]</sup>, o que sugere que constitua um substrato arritmogênico fundamental nestes indivíduos. No entanto, a sua extensão não mostrou ter impacto significativo no risco de arritmias ventriculares<sup>[75, 76]</sup>.

## História Natural

A CMH apresenta uma prevalência estimada de 1:500 na população adulta<sup>[2]</sup>, e pode apresentar-se em qualquer faixa etária<sup>[77, 78]</sup>. Atualmente, a taxa de mortalidade por CMH é calculada em aproximadamente 1%, assemelhando-se à mortalidade global da população adulta, sendo assim considerada uma doença com um curso menos letal e desfavorável do que inicialmente se pensava<sup>[79, 80]</sup>. A doença pode ter um curso benigno e assintomático, com uma esperança média de vida normal em muitos pacientes, sem necessidade de intervenções terapêuticas<sup>[78]</sup>. Contudo, existem diversas complicações que lhe podem ser imputadas, sendo possível estabelecer três principais consequências do curso clínico da doença: Insuficiência Cardíaca, Fibrilhação Auricular e eventos associados a MSC.

## Insuficiência Cardíaca

A IC é uma entidade que se manifesta através de um espectro de sinais e sintomas com evolução progressiva, como dispneia para esforços ou dor torácica, podendo ocorrer quer na forma obstrutiva, quer na forma não-obstrutiva da CMH<sup>[4]</sup>. Entre 20% e 25% dos doentes apresentam-se com um perfil de obstrução do TSVE<sup>[81, 82]</sup>, que conduz ao aumento da carga ventricular, à isquemia miocárdica e, eventualmente, à morte celular e fibrose de substituição. Este fenómeno de remodelação celular provoca alterações na complacência ventricular, com consequente disfunção diastólica e aparecimento dos sintomas característicos de IC<sup>[81]</sup>. A presença de obstrução tem relevância prognóstica, nestes pacientes, pois representa um risco aumentado de morte por CMH ou de sintomas congestivos graves<sup>[81]</sup>. Por outro lado, pelo menos um terço dos pacientes sofre de IC associada a CMH não-obstrutiva<sup>[82, 83]</sup>, que se desenvolve na sequência da disfunção diastólica associada<sup>[82]</sup>. O processo de remodelação ventricular é inicialmente lento e quase

imperceptível. Contudo, 15% a 20% dos doentes acabam por sofrer modificações estruturais mais acentuadas, com aumento da fibrose, e agravamento da disfunção diastólica e dos sintomas congestivos<sup>[84]</sup>. Nesta fase, é comum o aparecimento de FA secundária, que condiciona a deterioração funcional e clínica dos pacientes<sup>[3]</sup>. Em cerca de 5% dos casos, a progressão da remodelação cardíaca leva a deterioração da função sistólica do VE e descompensação hemodinâmica, o que conduz os pacientes a um “estadio terminal”<sup>[3, 84, 85]</sup>. Nestes casos, verifica-se ainda a regressão da espessura parietal máxima do VE, com aumento das dimensões tele-diastólica e tele-sistólica do VE<sup>[3, 82]</sup>. Este estadio associa-se a um prognóstico mais grave, não só pelas taxas elevadas de complicações e mortalidade por IC, mas também pela alta incidência de arritmias e MSC, que excede a percentagem anual de 10%<sup>[3]</sup>.

### Fibrilhação auricular

A Fibrilhação Auricular é a arritmia sustentada mais comum na CMH com uma prevalência de 20% a 25%<sup>[70, 86, 87]</sup> e incidência anual de 2%, nesta população<sup>[86, 88]</sup>. Embora possa surgir em qualquer faixa etária, a sua ocorrência aumenta com a idade e é predominante em pacientes com mais de 60 anos. Em pacientes mais jovens, está associada um risco superior de deterioração clínica e morte relacionada com a CMH<sup>[86]</sup>. O principal fator preditivo para FA é a dimensão aumentada da aurícula esquerda, mas a idade avançada e a presença de IC crónica têm igualmente valor preditivo positivo para a sua ocorrência. A obstrução do TSVE não mostrou estar associada a uma maior prevalência de FA<sup>[86, 88]</sup>.

A instalação de FA constitui um ponto de viragem na história natural da CMH, e está associada a deterioração funcional e morbilidade marcadas, podendo mesmo constituir uma emergência médica. A perda da contribuição auricular para o enchimento ventricular, agravada pela FC elevada, diminui substancialmente a pré-carga ventricular e aumenta a obstrução dinâmica do TSVE<sup>[13]</sup>. A presença de FA nestes doentes aumenta o risco de eventos tromboembólicos, nomeadamente acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, em oito vezes, independentemente de se tratar de FA paroxística ou crónica<sup>[86]</sup>. A mortalidade anual nos pacientes com FA situa-se entre 1,8% e 3%<sup>[86, 87]</sup>, sendo particularmente elevada em indivíduos com diagnóstico precoce (idade igual ou inferior a 50 anos)<sup>[86]</sup>. A mortalidade relacionada com a CMH nestes indivíduos é aproximadamente 4 vezes superior à verificada em indivíduos com ritmo sinusal e está maioritariamente relacionada com o aumento da mortalidade por AVC e IC<sup>[86]</sup>.

## Morte Súbita Cardíaca

A MSC define-se como a cessação abrupta e inesperada da atividade cardíaca, que conduz ao colapso hemodinâmico e morte, menos de uma hora após o início dos sintomas<sup>[89]</sup>, podendo ser ou não ser testemunhada<sup>[90]</sup>. Trata-se da consequência mais devastadora e marcante da CMH, já que ocorre maioritariamente em pacientes jovens e é mais prevalente em indivíduos assintomáticos ou com sintomas ligeiros em classe I ou II da *New York Heart Association* (NYHA)<sup>[91, 92]</sup>. Pode, como tal, constituir a primeira apresentação clínica de CMH, sem que exista qualquer suspeita sobre a presença de doença cardíaca subjacente. Apesar de se verificar a tendência para ocorrer em indivíduos jovens, esta complicação não deixa de se estender a todas as faixas etárias e, em estudos comunitários, não enviesados, não se verifica que haja uma incidência marcadamente mais elevada nas crianças e nos adultos jovens<sup>[91]</sup>. Em atletas jovens que praticam desporto de alta competição, a CMH é a principal causa cardiovascular de morte súbita.<sup>[93]</sup>

As estimativas iniciais, enviesadas pela utilização de grupos de doentes referenciados a centros especializados de cuidados terciários, relatavam uma alta incidência de MSC na CMH. Contudo, hoje em dia reconhece-se que, apesar de ser a complicação com maior visibilidade, a MSC ocorre apenas numa minoria dos pacientes, com incidência inferior a 1%<sup>[91]</sup>, sendo menos comum do que as restantes consequências da doença.

NA CMH, a arquitetura celular desorganizada, caracterizada por padrão caótico de desarranjo miocítico, a deposição aumentada de colagénio e a presença de cicatrizes miocárdicas, predispõem para a ocorrência de taquiarritmias ventriculares de reentrada<sup>[71, 94, 95]</sup>. A utilização de Holter de 24 horas permitiu o registo dessas taquiarritmias, sendo que apenas a TVNS tinha algum grau de associação com MSC, significativa apenas em populações referenciadas de centros de cuidados terciários<sup>[71]</sup>. Contudo, a utilização crescente do CDI, em estratégias de prevenção primária e secundária de MSC, permitiu o estudo das sequências arrítmicas que antecedem os choques apropriados dos dispositivos, e a confirmação de que as principais responsáveis por eventos de MSC são a TVS e a FV<sup>[89, 96]</sup>.

## Prevenção de Morte Súbita Cardíaca

Apesar de o tratamento com antiarrítmicos, particularmente a amiodarona, para prevenção de arritmias ventriculares e MSC, ter predominado durante muito tempo, a sua baixa eficácia e o aparecimento dos Cardioversores Desfibrilhadores levaram à mudança

deste paradigma<sup>[97]</sup>. Atualmente, o tratamento *gold standard* para prevenção primária e secundária de MSC, em pacientes com CMH, é a implantação de CDIs, cuja utilização mostrou ser eficaz na interrupção de taquiarritmias ventriculares potencialmente letais, alterando o curso natural da doença.

A eficácia da terapia com este tipo de dispositivos está consolidada desde 2000<sup>[98]</sup> e foi recentemente reforçada através de uma meta-análise, que examinou os resultados de 16 estudos publicados entre 1998 e 2012, relativamente às intervenções e complicações dos CDIs (para prevenção primária e secundária), em pacientes com CMH<sup>[99]</sup>. Segundo esta revisão, foram registados choques apropriados em 14% dos pacientes estudados, o que corresponde a uma taxa de 3,3%/ano. Num estudo direcionado para crianças e adolescentes com idade inferior a 20 anos e alto risco para MSC, obtiveram-se valores ligeiramente mais elevados, com registos de choques apropriados em 19% dos pacientes (4,5%/ano)<sup>[100]</sup>.

Contudo, esta abordagem não está isenta de complicações, quer dependentes do procedimento, quer a longo prazo, que ocorrem em aproximadamente 4% dos pacientes tratados, anualmente<sup>[1, 96, 99]</sup>. Alguns problemas podem surgir precocemente, como pneumotórax, derrame pericárdico e hematoma da loca, enquanto outros podem ocorrer mais tardiamente, como trombose venosa profunda das extremidades, necessidade de revisão dos parâmetros dos elétrodos e choques inapropriados. As infeções e o deslocamento de elétrodos podem ocorrer em qualquer fase após a implantação do CDI. A definição de choques inapropriados inclui todos os que são desencadeados por arritmias supraventriculares, taquicardia sinusal, fratura ou deslocamento de elétrodos, e problemas de programação, hipersensibilidade ou contabilização dupla das contrações ventriculares; os choques inapropriados constituem a principal complicação da implantação de CDIs, correspondendo a aproximadamente 25% dos casos. Na meta-análise previamente mencionada, 20% dos pacientes sofreram choques inadequados, numa taxa anual de 4,8%<sup>[99]</sup>.

A taxa de complicações parece ser superior nas crianças<sup>[1, 101]</sup>; o estudo anteriormente referido relatou complicações em cerca de 40% dos pacientes, numa taxa anual de 9,5%, que estiveram maioritariamente relacionadas com choques inapropriados (28% dos casos)<sup>[100]</sup>. Visto que as estratégias de prevenção primária ou secundária se prolongam por toda a vida, este aspeto adquire particular importância quando se pondera a implantação de um CDI nesta faixa etária, dado o longo período de tempo durante o qual o dispositivo irá permanecer no organismo.

As recomendações da ACCF/AHA para o Diagnóstico e Tratamento da CMH<sup>[1]</sup> refletem uma posição prudente relativamente aos riscos associados à prevenção de MSC com CDI, considerando prejudicial a implantação de dispositivos em pacientes sem risco

aumentado de MSC ou sem manifestações clínicas de CMH (mesmo tendo um genótipo positivo), e a sua utilização com o objetivo de permitir a participação dos doentes em desportos de competição.

### Risco de Morte Súbita Cardíaca

Paralelamente à tentativa de compreender a complexidade e heterogeneidade da CMH, tem surgido particular preocupação com a identificação dos indivíduos em risco de sofrer MSC. Este objetivo tornou-se um dos principais componentes do acompanhamento da CMH, não só por se tratar de um evento imprevisível e devastador, mas também por existir, atualmente, terapêutica reconhecidamente eficaz para o prevenir.

A utilização dos CDIs para prevenção secundária quando existe registo prévio de paragem cardíaca por FV ou TVS é indiscutível<sup>1</sup>, com uma taxa de choques apropriados de 11%/ano <sup>[1, 98]</sup>. A dificuldade surge maioritariamente na seleção de pacientes com indicação para prevenção primária, devido à grande variabilidade das formas de apresentação clínica, à baixa incidência de MSC, à escassez de dados, e à morbilidade acrescida associada à utilização do CDI. Tornou-se assim, essencial, estabelecer um conjunto de fatores de risco não invasivos, passíveis de suportar um modelo de estratificação de risco capaz de identificar o maior número possível de pacientes que possam beneficiar da utilização destes dispositivos.

### Estratificação de Risco: Fatores e Modificadores de Risco

De acordo com as recomendações da ACCF/AHA para o Diagnóstico e Tratamento da CMH<sup>[1]</sup>, publicadas em 2011, os fatores de risco estabelecido para MSC são:

- História Pessoal de FV, TVS ou MSC prévias;
- História familiar de MSC;
- Síncope;
- TVNS;
- Espessura máxima da parede do VE;
- Resposta anormal da pressão arterial durante o exercício;

Como seria de esperar, pacientes com episódios prévios de paragem cardíaca ou taquiarritmia ventricular têm risco mais elevado de reincidência dos mesmos, com uma taxa anual de aproximadamente 10%. Contudo, há casos em que essa recorrência não ocorre, e os indivíduos podem manter-se sem eventos arritmogénicos durante décadas. Mesmo assim, para os indivíduos com história de paragem cardíaca, FV ou TVS com impacto hemodinâmico, existe um grau de recomendação de classe I para colocação de CDI<sup>[1]</sup> (figura 2).

A história familiar é importante, pois constata-se que os casos de MSC podem agrupar-se em determinadas famílias. Apesar de nem todos os estudos demonstrarem uma ligação independente significativa entre esta variável e a MSC, essa dificuldade pode refletir apenas a variabilidade na definição do conceito de 'história familiar'. Apesar de tudo, é um fator relevante para a indicação de prevenção primária de MSC, com uma taxa aproximada de choques apropriados do CDI de 10%, quando se trata do único fator de risco presente, que se aproxima das taxas obtidas para pacientes com outros fatores de risco, isolados ou em associação<sup>[102]</sup>. Outro sintoma que deve ser cuidadosamente avaliado antes de ser considerado um fator de risco para MSC é a síncope, devido à sua etiologia multifatorial. No caso da síncope inexplicada não neurogénica, obteve-se um risco relativo de 1,78 de MSC com tendência para a significância estatística, sendo que os episódios ocorridos num período inferior a 6 meses antes da avaliação inicial mostraram uma forte associação com esse risco<sup>[103]</sup>. A hipertrofia parietal do VE mostrou estar associada a um maior risco de MSC, principalmente quando a sua magnitude é maior ou igual a 30 mm, verificando-se nesses casos uma associação independente entre ambos<sup>[104, 105]</sup>. Esta constatação suporta o princípio de que quanto mais grave for a expressão fenotípica da doença, mais prováveis serão as intercorrências adversas. As recomendações atuais admitem ser razoável a colocação de CDIs em pacientes com história familiar de MSC (com casos documentados em pelo menos um familiar em primeiro grau), com espessura parietal do VE igual ou superior a 30 mm, ou com pelo menos 1 episódio recente de síncope inexplicada<sup>[1]</sup> (figura 2). Apesar de estas recomendações se aplicarem a crianças de alto risco com base na presença dos fatores referidos, deve ser sempre ponderado o benefício da implantação de CDI face ao risco das suas complicações a longo prazo<sup>[1]</sup>. Relativamente à TVNS, taquicardia ventricular com duração inferior a 30 segundos, verificou-se a sua associação com risco aumentado de MSC, principalmente em pacientes mais jovens (com menos de 30 anos)<sup>[72]</sup>. Esta associação é igualmente válida para TVNS induzida pelo exercício físico<sup>[106]</sup>. A resposta anormal da pressão arterial durante o exercício - definida como a incapacidade de aumentar em, pelo menos, 20 mm Hg, ou como o decréscimo em, pelo menos, 20 mm Hg, durante o esforço - mostrou estar associada a MSC, principalmente em pacientes com idade inferior a 40 anos<sup>[105]</sup>. Nos pacientes com TVNS (particularmente antes dos 30 anos de

idade) ou com resposta anormal da pressão arterial, a colocação de CDI só tem uma recomendação de classe IIa, e apenas quando associadas a outros fatores ou modificadores de risco<sup>[1]</sup> (figura 2).

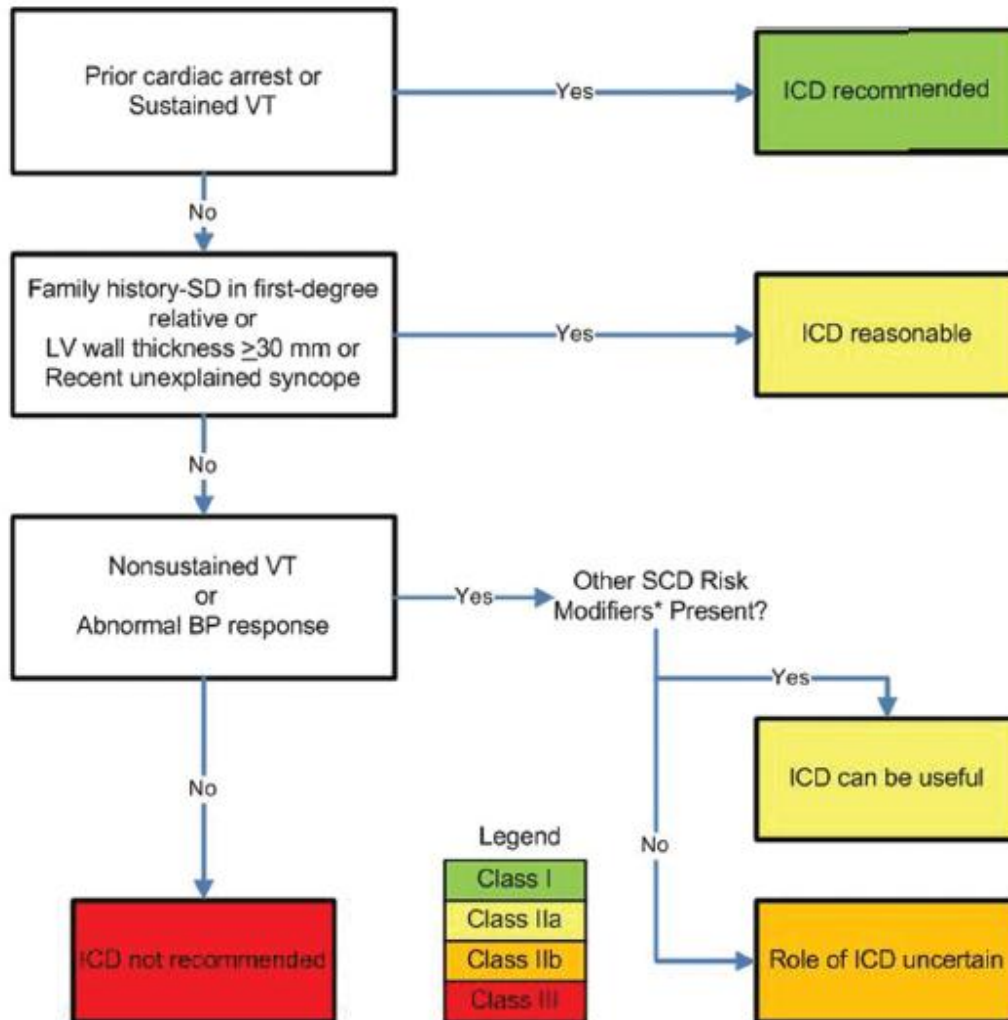


Figura 2. Algoritmo para indicação de implantação de CDI, na CMH<sup>[1]</sup>.

Excluindo a paragem cardíaca prévia, todos os outros fatores de risco mostraram ter baixo valor preditivo positivo (10% a 20%) e valor preditivo negativo elevado (85% a 95%)<sup>[1, 97]</sup>. Embora possa parecer intuitiva a relação proporcional entre o número de fatores de risco e a probabilidade de MSC, nem sempre se verifica uma relação direta entre esse número e a taxa de choques apropriados de CDIs, em pacientes de alto risco selecionados para implantação dos dispositivos<sup>[1, 100]</sup>. No entanto, num estudo recente de base comunitária, verificou-se uma tendência para o aumento do risco de MSC, em função do número de fatores de risco presentes<sup>[107]</sup>. Por outro lado, constata-se que muitos pacientes com mais do

que um fator de risco não sofrem MSC e que a presença de apenas um fator de risco poderá ser suficiente para justificar a implantação de um CDI, quer em adultos quer em crianças e jovens<sup>[96, 105, 108]</sup>. No sentido de orientar as decisões individuais, quando surgem dúvidas relativamente ao peso dos fatores de risco em determinado paciente, foram sugeridos outros elementos, considerados potenciais modificadores do risco de MSC, como:

- Obstrução do TSVE;
- Realce tardio com gadolínio (RTG) na RMNc;
- Aneurisma apical do VE;
- Mutações genéticas.

A utilização da obstrução do TSVE como marcador de risco independente pode ser limitada pelo facto de ser extremamente dinâmica e variável, dependendo de fatores como a contratilidade, a pré-carga e a pós-carga cardíacas. Contudo, constata-se que está associado a um risco aumentado de MSC, dependente da severidade da obstrução (superior quando o gradiente, em repouso, é maior ou igual a 30 mm Hg)<sup>[109]</sup>, e que o seu valor prognóstico é superior em pacientes assintomáticos ou com sintomas ligeiros (classe I ou II da NYHA)<sup>[110]</sup>.

O RTG na RMNc tem adquirido importância crescente na avaliação e estratificação dos pacientes com CMH. A RMNc apresenta vantagens em comparação com o Ecocardiograma transtorácico, na avaliação do grau de hipertrofia ventricular, pois proporciona a visualização mais precisa de alterações em segmentos apicais, sendo também a única técnica de imagiologia cardíaca que permite a avaliação não-invasiva de fibrose miocárdica, contribuindo, deste modo, para sinalizar áreas de miocárdio suscetível a eventos arritmogénicos<sup>[111, 112]</sup>. A presença de fibrose, detetada por RTG na RMNc, tem sido relacionada com maior probabilidade de eventos arritmicos adversos (TVNS, TV e FV) e MSC<sup>[75, 113]</sup>.

Alguns indivíduos com CMH podem ainda desenvolver aneurismas apicais do VE, associados a cicatrização local e maior propensão para arritmias potencialmente letais e MSC<sup>[1, 114]</sup>.

Sendo uma patologia de origem genética, é possível que algumas mutações específicas confirmem maior risco de MSC. Contudo, como já foi anteriormente referido, a tentativa de atribuir características de malignidade ou benignidade a determinadas alterações genéticas não tem sido bem-sucedida; apesar disso, a presença, por si só, de uma mutação parece conferir maior risco de MSC, sendo que a probabilidade desse evento poderá estar aumentada quando são identificadas duas ou mais mutações. A utilidade prognóstica deste

marcador é, no entanto, limitada, uma vez que grande parte das mutações surge “de novo” ou unicamente no contexto de uma determinada família.

As recomendações atuais defendem que a avaliação inicial de todos os pacientes com diagnóstico de CMH deve incluir a estratificação do risco de MSC, independentemente da presença de sintomas<sup>[1]</sup>. No caso dos pacientes com genótipo positivo, sem expressão fenotípica de CMH, é recomendado o seguimento periódico que deve incluir avaliação clínica, ECG e ecocardiograma transtorácico, com intervalos de 12 a 18 meses para crianças e adolescentes, e de 5 anos para adultos<sup>[1]</sup>. Considera-se aceitável uma avaliação a cada 12 a 24 meses dos pacientes que possam vir a ter indicação para CDI, caso sejam identificados novos fatores de risco.

Um estudo recente de O’Mahony e colaboradores para validação das estratégias atuais de identificação e abordagem de pacientes com risco elevado de MSC, sugeriu que os algoritmos utilizados sobrestimam esse risco, o que resulta na implantação excessiva e desnecessária de CDIs numa percentagem substancial de pacientes<sup>[23, 115]</sup>. Apesar de confirmar que o risco de MSC aumentava efetivamente com a presença de múltiplos fatores de risco, o mesmo não se verificou quando existia apenas um. Foi também concluído que os algoritmos propostos pelas recomendações de 2003<sup>[10]</sup> e de 2011<sup>[1]</sup> têm poder limitado na distinção entre pacientes de alto e baixo risco. Estes algoritmos utilizam uma classificação dicotômica das variáveis de risco, o que não permite a correspondência efetiva com o risco real. Reconhece-se, assim, que os fatores de risco não são estáticos e que apresentam potencial evolutivo cumulativo, com o correspondente aumento de probabilidade de MSC<sup>[116]</sup>.

Perante as questões levantadas por este estudo, foi proposto, em 2013, um novo modelo de previsão do risco de MSC em pacientes com CMH, com o objetivo de fornecer estimativas individualizadas desse risco<sup>[117]</sup>. O modelo resultou do estudo retrospectivo longitudinal, multicêntrico, de uma população de 3675 pacientes consecutivos de seis centros distintos, e só foram incluídos indivíduos sem história pessoal prévia de FV e TVS. Das variáveis estudadas, a síncope, a TVNS, o diâmetro auricular esquerdo, a espessura máxima da parede do VE, o aumento do gradiente do TSVE e a história familiar de MSC mostraram estar significativamente associados a risco aumentado de MSC<sup>[118]</sup>. Com base nestas conclusões, foi elaborado um modelo para previsão do risco individualizado de MSC, a 5 anos. Foram depois avaliadas as implicações clínicas da utilização do modelo em 3066 pacientes, que mostrou uma boa correlação entre a probabilidade de MSC prevista e a observada. Foi ainda constatado que a utilização deste modelo teria minimizado a implantação desnecessária de CDIs, e que, quando utilizado um valor de *cut-off* de 4% de risco de MSC a 5 anos, o número necessário de tratamentos com implantação de CDI para

---

evitar um *endpoint* de MSC seria de 16 pacientes<sup>[118]</sup>. Contudo, este modelo terá de ser validado em outras populações de pacientes com CMH, já que inclui unicamente dados obtidos de centros de referência de cuidados terciários.

## Conclusões

A CMH é uma patologia complexa, com um espectro de achados histológicos e manifestações clínicas muito variável, sendo difícil estabelecer uma definição capaz de agregar todas as suas formas de apresentação. A crescente compreensão da sua base genética e fisiopatologia, principalmente devido ao desenvolvimento de métodos de diagnóstico cada vez mais precisos e acessíveis, tem permitido a identificação de um número crescente de pacientes.

Um dos aspetos a considerar na análise dos dados disponíveis sobre a CMH é a seleção dos pacientes incluídos nas coortes estudadas. A maioria dos estudos continua a basear-se numa definição clínica de CMH que pressupõe a existência de HVE, o que não corresponde ao alargado espectro de apresentações da doença atualmente reconhecido. Os resultados assim obtidos representam apenas uma parte da população de pacientes com CMH. Grande parte da informação utilizada é proveniente de centros de referência de cuidados terciários, onde os pacientes têm manifestações tendencialmente mais graves da doença, o que acaba por causar o enviesamento dos resultados. Este facto é particularmente preocupante nos estudos que pretendem identificar as variáveis com maior valor preditivo de MSC e estratificar os pacientes em categorias de alto e baixo risco, já que as coortes estudadas vão representar uma população em que o risco é, à partida, maioritariamente elevado.

É de realçar que os dados utilizados nas recomendações da ACCF/AHA para o Diagnóstico e Tratamento da CMH se baseiam essencialmente em evidências de nível B ou C, o que demonstra a necessidade de mais estudos nesta área, com tempos de seguimento mais prolongados e validação dos algoritmos em diferentes coortes representativas da população geral.

Para uma prevenção da MSC mais eficaz, será fundamental o aperfeiçoamento dos modelos de estratificação de risco, de modo a que os fatores de risco implicados tenham uma ponderação cada vez mais próxima do seu impacto real no desfecho da doença. Reconhece-se que a necessidade de implantação de CDIs como estratégia de prevenção primária é muitas vezes sobrestimada. Sabendo que a taxa de choques inapropriados e de complicações associadas aos dispositivos não é desprezível, conclui-se que os modelos atuais de previsão de risco podem ter um impacto negativo, ao expor os pacientes, frequentemente em idades jovens, a complicações iatrogénicas. Justificam-se novos modelos de previsão de risco que, tal como o proposto recentemente por O'Mahony e colaboradores, permitam o cálculo do risco absoluto e individualizado de cada paciente, o que poderá vir a contribuir para uma prevenção primária mais eficaz.

## Referências Bibliográficas

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 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 Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(25):e212-e60.
2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. 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 Aug 15;92(4):785-9. PubMed PMID: 7641357. Epub 1995/08/15. eng.
3. Olivotto I, Cecchi F, Poggesi C, et al. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circulation Heart failure*. 2012 Jul;5(4):535-46. PubMed PMID: 22811549. Epub 2012/07/20. eng.
4. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*. 2013;381(9862):242-55.
5. Brock R. Functional Obstruction of the Left Ventricle (acquired aortic subvalvular stenosis). *Guy's Hospital Report*. 1957;106:221-38.
6. Teare D. Asymmetrical Hypertrophy of the Heart in Young Adults. *British Heart Journal*. 1958;20(1):1-8.
7. Goodwin JF, Hollman A, Cleland WP, et al. Obstructive Cardiomyopathy Simulating Aortic Stenosis. *British Heart Journal*. 1960;22.
8. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, et al. Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis. I. A Description of the Disease Based Upon an Analysis of 64 Patients. *Circulation*. 1964 Nov;30:SUPPL 4:3-119. PubMed PMID: 14227306. Epub 1964/11/01. eng.
9. Maron BJ, Seidman CE, Ackerman MJ, et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified?: What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2009 Feb;2(1):81-5; discussion 6. PubMed PMID: 20031569. Epub 2009/12/25. eng.
10. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(9):1687-713.
11. Sen-Chowdhry S, Tome Esteban MT, McKenna WJ. Insights and challenges in hypertrophic cardiomyopathy, 2012. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2012 Sep;23(3):174-85. PubMed PMID: 23008086. Epub 2012/09/26. eng.
12. Maron BJ, Semsarian C. Emergence of gene mutation carriers and the expanding disease spectrum of hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*. 2010 July 1, 2010;31(13):1551-3.
13. Ommen SR. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Current problems in cardiology*. 2011;36(11):409-53.

14. Brouwer WP, van Dijk SJ, Stienen GJ, et al. The development of familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutation to bedside. *European journal of clinical investigation*. 2011 May;41(5):568-78. PubMed PMID: 21158848. Epub 2010/12/17. eng.
  15. Takeda M, Amano Y, Tachi M, et al. MRI differentiation of cardiomyopathy showing left ventricular hypertrophy and heart failure: differentiation between cardiac amyloidosis, hypertrophic cardiomyopathy, and hypertensive heart disease. *Japanese journal of radiology*. 2013 Oct;31(10):693-700. PubMed PMID: 23996116. Epub 2013/09/03. eng.
  16. Lauschke J, Maisch B. Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy? *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2009 Feb;98(2):80-8. PubMed PMID: 18853091. Epub 2008/10/15. eng.
  17. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodelling: clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. *British journal of sports medicine*. 2009 Sep;43(9):649-56. PubMed PMID: 19734498. Epub 2009/09/08. eng.
  18. Bates MGD, Bourke JP, Giordano C, et al. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. *European heart journal*. 2012 December 1, 2012;33(24):3023-33.
  19. Cox GF, Sleeper LA, Lowe AM, et al. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1519-31. PubMed PMID: 17015543. Epub 2006/10/04. eng.
  20. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry Disease in Male Patients With Late Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2002 March 26, 2002;105(12):1407-11.
  21. Caetano F, Botelho A, Mota P, et al. Fabry disease presenting as apical left ventricular hypertrophy in a patient carrying the missense mutation R118C. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2014 Mar;33(3):183 e1-5. PubMed PMID: 24661928. Epub 2014/03/26. eng
- por.
22. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen Storage Diseases Presenting as Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):362-72. PubMed PMID: 15673802.
  23. Yingchoncharoen T, Tang WW. Recent advances in hypertrophic cardiomyopathy. *F1000prime reports*. 2014;6:12. PubMed PMID: 24592324. Pubmed Central PMCID: PMC3914503. Epub 2014/03/05. Eng.
  24. Sturm AC. Genetic testing in the contemporary diagnosis of cardiomyopathy. *Current heart failure reports*. 2013 Mar;10(1):63-72. PubMed PMID: 23135967. Epub 2012/11/09. eng.
  25. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years: Clinical Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(8):705-15.
  26. Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011 Jun;13(6):563-8. PubMed PMID: 21415759. Epub 2011/03/19. eng.
  27. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(10):1308-20.

28. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008 Jan;19(1):104-10. PubMed PMID: 17916152. Epub 2007/10/06. eng.
29. Landstrom AP, Ackerman MJ, Ho CY. Mutation Type Is Not Clinically Useful in Predicting Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2010 December 7, 2010;122(23):2441-50.
30. Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy. *Heart failure clinics*. 2010 Apr;6(2):141-59. PubMed PMID: 20347784. Pubmed Central PMCID: PMC3031113. Epub 2010/03/30. eng.
31. Ho CY. Genetic considerations in hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 May-Jun;54(6):456-60. PubMed PMID: 22687586. Pubmed Central PMCID: PMC3604192. Epub 2012/06/13. eng.
32. Makhoul M, Ackerman MJ, Atkins DL, et al. Clinical spectrum in a family with tropomyosin-mediated hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in childhood. *Pediatric cardiology*. 2011 Feb;32(2):215-20. PubMed PMID: 21085943. Epub 2010/11/19. eng.
33. Page SP, Kounas S, Syrris P, et al. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2012 Apr;5(2):156-66. PubMed PMID: 22267749. Epub 2012/01/24. eng.
34. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, et al. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clinic proceedings*. 2005 Jun;80(6):739-44. PubMed PMID: 15945527. Epub 2005/06/11. eng.
35. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clinic proceedings*. 2008 Jun;83(6):630-8. PubMed PMID: 18533079. Epub 2008/06/06. eng.
36. Konno T, Chang S, Seidman JG, et al. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Current opinion in cardiology*. 2010 May;25(3):205-9. PubMed PMID: 20124998. Pubmed Central PMCID: PMC2932754. Epub 2010/02/04. eng.
37. Kelly M, Semsarian C. Multiple Mutations in Genetic Cardiovascular Disease: A Marker of Disease Severity? *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2009 Apr;2(2):182-90.
38. Ingles J, Doolan A, Chiu C, et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *Journal of Medical Genetics*. 2005 Oct;42(10):e59.
39. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: Distribution of Disease Genes, Spectrum of Mutations, and Implications for a Molecular Diagnosis Strategy. *Circulation*. 2003 May;107(17):2227-32.
40. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Nov;44(9):1903-10. PubMed PMID: 15519027. Epub 2004/11/03. eng.
41. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm*. 2012 Jan;9(1):57-63. PubMed PMID: 21839045. Epub 2011/08/16. eng.
42. MARON BJ, FERRANS VJ, HENRY WL, et al. Differences in Distribution of Myocardial Abnormalities in Patients with Obstructive and Nonobstructive Asymmetric Septal Hypertrophy (ASH): Light and Electron Microscopic Findings. *Circulation*. 1974 Sep;50(3):436-46.

43. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy--pathology and pathogenesis. *Histopathology*. 1995 Jun;26(6):493-500. PubMed PMID: 7665141. Epub 1995/06/01. eng.
44. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1987 Jun;75(6):1130-9. PubMed PMID: 3552306. Epub 1987/06/01. eng.
45. Almaas VM, Haugaa KH, Strom EH, et al. Increased amount of interstitial fibrosis predicts ventricular arrhythmias, and is associated with reduced myocardial septal function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2013 Sep;15(9):1319-27. PubMed PMID: 23426552. Epub 2013/02/22. eng.
46. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2000 Jan;355(9197):58-60. PubMed PMID: 10615904. Epub 2000/01/01. eng.
47. Ho C. Hypertrophic Cardiomyopathy: Preclinical and Early Phenotype. *J of Cardiovasc Trans Res*. 2009 Dec;2(4):462-70. English.
48. Captur G, Lopes L, Patel V, et al. Abnormal Cardiac Formation in Hypertrophic Cardiomyopathy - Fractal Analysis of Trabeculae and Preclinical Gene Expression. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2014 Apr. PubMed PMID: 24704860. Epub 2014/04/08. Eng.
49. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012 Jul;5(4):441-7. PubMed PMID: 22563033. Epub 2012/05/09. eng.
50. Hoey ET, Teoh JK, Pakala V, et al. Depiction of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular MRI. *Postgraduate medical journal*. 2013 Oct;89(1056):610-1. PubMed PMID: 23852771. Epub 2013/07/16. eng.
51. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 Dec;26(7):1699-708. PubMed PMID: 7594106. Epub 1995/12/01. eng.
52. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jul;54(3):220-8. PubMed PMID: 19589434. Epub 2009/07/11. eng.
53. Kitaoka H, Doi Y, Casey SA, et al. Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States. *The American Journal of Cardiology*. 2003 11/15;92(10):1183-6.
54. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 Feb 20;39(4):638-45. PubMed PMID: 11849863. Epub 2002/02/19. eng.
55. Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, et al. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007 Oct;100(8):1293-8. PubMed PMID: 17920373. Epub 2007/10/09. eng.
56. Finocchiaro G, Knowles JW, Pavlovic A, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2014 1/15;113(2):361-7.

57. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, et al. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1992 May;85(5):1651-60. PubMed PMID: 1572023. Epub 1992/05/01. eng.
58. Konen E, Goitein O, Sternik L, et al. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries: a coronary computed tomography angiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Feb;49(5):587-93. PubMed PMID: 17276183. Epub 2007/02/06. eng.
59. Bourassa MG, Butnaru A, Lespérance J, et al. Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(3):351-9.
60. Panza JA, Maris TJ, Maron BJ. Development and determinants of dynamic obstruction to left ventricular outflow in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1992 Apr;85(4):1398-405.
61. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Morphological determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1993 May;87(5):1570-9. PubMed PMID: 8491013. Epub 1993/05/01. eng.
62. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, et al. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jul;54(3):191-200. PubMed PMID: 19589431. Epub 2009/07/11. eng.
63. 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 Sep;84(3):1188-97. PubMed PMID: 1884449. Epub 1991/09/01. eng.
64. Varma PK, Neema PK. Hypertrophic cardiomyopathy: Part 1 - Introduction, pathology and pathophysiology. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2014 Apr;17(2):118-24. PubMed PMID: 24732610. Epub 2014/04/16. eng.
65. Patel V, Critoph CH, Finlay MC, et al. Heart rate recovery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014 Mar;113(6):1011-7. PubMed PMID: 24461767. Epub 2014/01/28. eng.
66. Gilligan DM, Chan WL, Sbarouni E, et al. Autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *British Heart Journal*. 1993 Jun;69(6):525-9.
67. Mörner S, Wiklund U, Rask P, et al. Parasympathetic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy assessed by heart rate variability: comparison between short-term and 24-h measurements. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2005;25(2):90-9.
68. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, et al. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1990 Dec;82(6):1995-2002. PubMed PMID: 2242524. Epub 1990/12/01. eng.
69. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, et al. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997 Nov;96(9):2987-91. PubMed PMID: 9386166. Epub 1997/12/31. eng.
70. Bockstall KE, Link MS. A primer on arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Current cardiology reports*. 2012 Oct;14(5):552-62. PubMed PMID: 22825919. Epub 2012/07/25. eng.
71. Adabag AS, Maron BJ. Implications of arrhythmias and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of*

- the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc. 2007 Apr;12(2):171-80. PubMed PMID: 17593187. Epub 2007/06/27. eng.
72. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Sep 42(5):873-9. PubMed PMID: 12957435. Epub 2003/09/06. eng.
73. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Mar 45(5):697-704. PubMed PMID: 15734613. Epub 2005/03/01. eng.
74. Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, et al. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001 Aug;88(3):275-9. PubMed PMID: 11472707. Epub 2001/07/27. eng.
75. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Sep;56(11):867-74. PubMed PMID: 20688032. Epub 2010/08/07. eng.
76. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Apr 8;51(14):1369-74. PubMed PMID: 18387438. Epub 2008/04/05. eng.
77. Maron BJ, Casey SA, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with longevity to 90 years or older. *Am J Cardiol*. 2012 May 109(9):1341-7. PubMed PMID: 22381158. Epub 2012/03/03. eng.
78. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Sep;42(5):882-8. PubMed PMID: 12957437. Epub 2003/09/06. eng.
79. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. CLinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional united states cohort. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281(7):650-5.
80. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, et al. Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Population-Based Study, 1976 Through 1990. *Circulation*. 1995 Nov;92(9):2488-95.
81. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(4):295-303. PubMed PMID: 12540642.
82. Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*. 2010 Sep;31(17):2111-23.
83. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006 Nov;114(21):2232-9. PubMed PMID: 17088454. Epub 2006/11/08. eng.
84. Olivotto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010 Jul 106(2):261-7. PubMed PMID: 20599013. Epub 2010/07/06. eng.
85. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006 Jul 18;114(3):216-25. PubMed PMID: 16831987. Epub 2006/07/13. eng.

86. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001 Nov;104(21):2517-24. PubMed PMID: 11714644. Epub 2001/11/21. eng.
87. Tian T, Wang Y, Sun K, et al. Clinical profile and prognostic significance of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2013;126(4):258-64. PubMed PMID: 24157592. Epub 2013/10/26. eng.
88. Losi MA, Betocchi S, Aversa M, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004 Oct;94(7):895-900. PubMed PMID: 15464672. Epub 2004/10/07. eng.
89. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. 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). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Sep;48(5):e247-346. PubMed PMID: 16949478. Epub 2006/09/05. eng.
90. Buxton AE, Calkins H, Callans DJ, et al. ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (ACC/AHA/HRS Writing Committee to Develop Data Standards on Electrophysiology). *Circulation*. 2006 Dec;114(23):2534-70. PubMed PMID: 17130345. Epub 2006/11/30. eng.
91. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, et al. Epidemiology of Hypertrophic Cardiomyopathy–Related Death: Revisited in a Large Non–Referral-Based Patient Population. *Circulation*. 2000 Aug;102(8):858-64.
92. Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, et al. Sudden death in young athletes. *Circulation*. 1980 Aug;62(2):218-29.
93. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009 Mar;119(8):1085-92. PubMed PMID: 19221222. Epub 2009/02/18. eng.
94. Shirani J, Pick R, Roberts WC, et al. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Jan;35(1):36-44. PubMed PMID: 10636256. Epub 2000/01/15. eng.
95. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Human pathology*. 2000 Aug;31(8):988-98. PubMed PMID: 10987261. Epub 2000/09/15. eng.
96. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Van Cleemput J, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *American heart journal*. 2013 Sep;166(3):496-502. PubMed PMID: 24016499. Epub 2013/09/11. eng.
97. Maron BJ. Contemporary Insights and Strategies for Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2010 Jan;121(3):445-56.
98. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al. Efficacy of Implantable Cardioverter–Defibrillators for the Prevention of Sudden Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(6):365-73. PubMed PMID: 10666426.
99. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, et al. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic

- review and meta-analysis. *Circulation Heart failure*. 2012 Sep 5(5):552-9. PubMed PMID: 22821634. Epub 2012/07/24. eng.
100. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Apr;61(14):1527-35. PubMed PMID: 23500286. Epub 2013/03/19. eng.
101. Efthimiadis GK, Pagourelis ED, Gossios T, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in 2013: Current speculations and future perspectives. *World journal of cardiology*. 2014 Feb 6(2):26-37. PubMed PMID: 24575171. Pubmed Central PMCID: PMC3935059. Epub 2014/02/28. Eng.
102. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010 Nov 106(10):1481-6. PubMed PMID: 21059440. Epub 2010/11/10. eng.
103. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009 Apr;119(13):1703-10. PubMed PMID: 19307481. Epub 2009/03/25. eng.
104. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of Left Ventricular Hypertrophy and Risk of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(24):1778-85. PubMed PMID: 10853000.
105. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2212-8.
106. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*. 2009 Nov;30(21):2599-605. PubMed PMID: 19689975. Epub 2009/08/20. eng.
107. Anastasakis A, Theopistou A, Rigopoulos A, et al. Sudden cardiac death: investigation of the classical risk factors in a community-based hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2013 Jul-Aug;54(4):281-8. PubMed PMID: 23912920. Epub 2013/08/06. eng.
108. Kamp AN, Von Bergen NH, Henrikson CA, et al. Implanted defibrillators in young hypertrophic cardiomyopathy patients: a multicenter study. *Pediatric cardiology*. 2013 Oct;34(7):1620-7. PubMed PMID: 23512332. Epub 2013/03/21. eng.
109. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*. 2006 Aug;27(16):1933-41. PubMed PMID: 16754630. Epub 2006/06/07. eng.
110. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, et al. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Apr;45(7):1076-80. PubMed PMID: 15808767. Epub 2005/04/06. eng.
111. Hoey ET, Teoh JK, Das I, et al. The emerging role of cardiovascular MRI for risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical radiology*. 2014 Mar;69(3):221-30. PubMed PMID: 24412355. Epub 2014/01/15. eng.
112. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and Frequency of Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy in Relation to Delayed Enhancement on Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Aug;51(14):1369-74.

113. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation Heart failure*. 2010 Jan;3(1):51-8. PubMed PMID: 19850699. Epub 2009/10/24. eng.
114. Minami Y, Haruki S, Hagiwara N. Phenotypic overlap in hypertrophic cardiomyopathy: Apical hypertrophy, midventricular obstruction, and apical aneurysm. *Journal of cardiology*. 2014 Apr. PubMed PMID: 24768408. Epub 2014/04/29. Eng.
115. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, et al. 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 (British Cardiac Society)*. 2013 Apr;99(8):534-41. PubMed PMID: 23339826. Epub 2013/01/24. eng.
116. McKeown PP, Muir AR. Risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy: contemporary guidelines hampered by insufficient evidence. *Heart (British Cardiac Society)*. 2013 Apr;99(8):511-3. PubMed PMID: 23376948. Pubmed Central PMCID: PMC3607114. Epub 2013/02/05. english.
117. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *European heart journal*. 2013 October 14, 2013.
118. Rasmussen T, Mogensen J. Comment to 'A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy'2014. Available from: [http://www.escardio.org/COMMUNITIES/WORKING-GROUPS/CMP/EDUCATION/PAPERS/Pages/paper-feb-2014-wg-cmp.aspx#.U3s6\\_PldWPs](http://www.escardio.org/COMMUNITIES/WORKING-GROUPS/CMP/EDUCATION/PAPERS/Pages/paper-feb-2014-wg-cmp.aspx#.U3s6_PldWPs).