

# **Caracterização de uma população portuguesa com miocardiopatia hipertrófica seguida num hospital terciário**

Artigo Científico

**Hugo Alexandre Clemente da Silva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina  
da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
*e-mail*: hclemente@gmail.com

Área científica de **Cardiologia**

Orientador: **Professor Doutor Lino Gonçalves**

Co-orientadora: **Dra. Sílvia Monteiro**

Coimbra, Março de 2009

## **Resumo**

**Introdução** – A miocardiopatia hipertrófica é a doença cardíaca genética mais comum, definida pela presença de hipertrofia miocárdica inexplicada. Possui um espectro clínico muito amplo, podendo os doentes permanecer assintomáticos durante toda a vida ou, pelo contrário, apresentar sintomas severos como síncope, insuficiência cardíaca congestiva e fibrilhação auricular. A morte súbita cardíaca é a complicação mais séria e o diagnóstico pode ser estabelecido pela observação ecocardiográfica de hipertrofia  $\geq 15$  mm em qualquer segmento miocárdico, mais frequentemente no septo interventricular.

**Objectivos** – Caracterização clínica e ecocardiográfica de uma população portuguesa com diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica, seguida num hospital terciário.

**Metodologia** – Foram analisados os parâmetros dos ecocardiogramas transtorácicos (modo M, 2D, Doppler) de 74 doentes com miocardiopatia hipertrófica realizados entre 1999 e 2008 no serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Em 2009 foi realizado um *follow-up* a 34 (45,9%) desses doentes, tendo sido avaliada a existência de sintomas associados à miocardiopatia hipertrófica, hospitalização devido a problemas cardiovasculares decorrentes da doença, medicação cardiovascular habitual e história familiar sugestiva.

**Resultados** – Os exames analisados demonstraram prevalência de um grau importante de hipertrofia do septo interventricular (espessura média  $17,5 \pm 4,7$  mm) e de dilatação da aurícula esquerda (diâmetro médio  $47,4 \pm 8,9$  mm). Verificou-se também, numa proporção considerável, alterações da válvula mitral: insuficiência (73%) e movimento sistólico anterior (43,2%) que provocava obstrução dinâmica do fluxo de saída do ventrículo esquerdo em 41,9%, suficiente para produzir um gradiente significativo, cujo valor médio apurado foi  $55,6 \pm 31,9$  mmHg.

A análise da distribuição segmentar da hipertrofia miocárdica permitiu verificar que o segmento mais frequentemente atingido era o septo interventricular (95,9%) e que em cerca

de 40% dos doentes apenas um segmento miocárdico se encontra hipertrofiado, sendo a proporção idêntica à obtida para 3 ou mais segmentos afectados.

O *follow-up* permitiu observar que em 94,1% os doentes apresentavam sintomatologia relacionada com a miocardiopatia hipertrófica, nomeadamente dispneia de esforço (79,4%), palpitações (73,5%), tonturas (52,9%) e precordialgia (38,2%). Em 32,4% dos casos foram reportados antecedentes familiares sugestivos e foi referida história de hospitalização devida a causa cardiovascular em 18 casos (52,9%). Grande parte dos doentes (91,2%) efectuava medicação cardiovascular, estando a maioria medicada com bloqueadores beta-adrenérgicos e/ou bloqueadores dos canais de cálcio.

**Conclusões** – Este estudo revelou que a população analisada apresenta, de forma genérica, características similares às de populações integradas em estudos internacionais, assim como o *follow-up* demonstrou resultados que encontram suporte em trabalhos publicados.

## **Palavras-chave**

Miocardiopatia hipertrófica

Hipertrofia ventricular esquerda

Ecocardiografia

Evolução clínica

Tratamento farmacológico

## **Abstract**

**Background** – Hypertrophic cardiomyopathy is the most common genetic cardiac disease, defined by the presence of unexplained myocardial hypertrophy. There is a wide clinical spectrum, ranging from patients who are asymptomatic throughout their lives to severe symptoms such as syncope, congestive heart failure and atrial fibrillation. Sudden cardiac death is the most serious complication and the diagnosis may be established by echocardiographic observation of hypertrophy  $\geq 15$  mm in any myocardial segment, mostly the interventricular septum.

**Objective** – Clinical and echocardiographic characterization of a Portuguese population diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy, attended in a tertiary center.

**Methods** – We analyzed the echocardiographic exams (M-mode, 2D, Doppler) of 74 patients with hypertrophic cardiomyopathy performed between 1999 and 2008 at the Department of Cardiology of the Coimbra University Hospital. In 2009, 34 (45.9%) patients were followed-up and it was assessed the existence of hypertrophic cardiomyopathy associated symptoms, cardiovascular-related hospitalization, usual cardiovascular medication and suggestive familiar history.

**Results** – The analyzed exams demonstrated an important degree of interventricular septum hypertrophy (average thickness  $17.5 \pm 4.7$  mm) and left atrial enlargement (average diameter  $47.4 \pm 8.9$  mm). Mitral valve abnormalities were observed in a considerable proportion of patients: insufficiency (73%) and systolic anterior motion (43.2%) which led to dynamic left ventricular outflow obstruction (41.9%), sufficient to produce a significant gradient (average registered value  $55.6 \pm 31.9$  mmHg).

The myocardial hypertrophy segmental distribution analysis showed that the most frequently affected segment was the interventricular septum (95.9%), about 40% of the

patients had only one hypertrophied segment and an identical percentage had 3 or more affected segments.

The clinical follow-up revealed that 94.1% of the patients presented hypertrophic cardiomyopathy associated symptomatology, namely exertion dyspnea (79.4%), palpitations (73.5%), dizziness (52.9%) and chest pain (38.2%). In 32.4% of the cases suggestive family history was reported and 18 (52.9%) cases registered prior cardiovascular-related hospitalization. A very significant percentage of patients (91.2%) were under cardiovascular medication, mostly with beta-adrenergic blockers and/or calcium channel blockers.

**Conclusions** – This study revealed that the analyzed population has, generically, similar characteristics of those studied in international investigations, as well as the follow-up data are supported by many published papers.

### **Key words**

Hypertrophic cardiomyopathy

Left ventricular hypertrophy

Echocardiography

Clinical follow-up

Pharmacologic treatment

## Introdução

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é a doença cardíaca genética mais comum, com uma prevalência estimada na população adulta de aproximadamente 0,2% (Maron *et al.*, 1995; Zou *et al.*, 2004). É definida pela presença de hipertrofia miocárdica ( $\geq 15$  mm), sobretudo a nível do ventrículo esquerdo (VE) e com envolvimento frequente do septo interventricular, não explicada por outros mecanismos nomeadamente hipertensão arterial, estenose aórtica e amiloidose (Maron, 2002; Richard *et al.*, 2003; Elliott *et al.*, 2004). Embora a hipertrofia constitua a expressão fenotípica mais característica, demonstrou-se que quaisquer valores de espessura miocárdica, incluindo os considerados normais, são compatíveis com o diagnóstico de MCH (Maron *et al.*, 2003). A nível histopatológico verifica-se a existência de hipertrofia e desorganização estrutural dos miócitos, associada a fibrose intersticial (Maron, 2002; Hughes *et al.*, 2005; Monteiro *et al.*, 2008).

A MCH é uma doença primária do sarcómero cardíaco e, em cerca de 60% dos casos é possível demonstrar o seu carácter familiar, com um padrão de transmissão autossómico dominante, identificando-se frequentemente a mutação associada à doença (Maron, 2002; Richard *et al.*, 2003; Brito *et al.*, 2008). Actualmente são conhecidas mais de 450 mutações diferentes, em 13 genes responsáveis pela codificação de componentes proteicos do sarcómero cardíaco (Alcalai *et al.*, 2008; *Sarcomere Protein Gene Mutation Database*).

O espectro clínico da MCH é bastante heterogéneo: muitos doentes não apresentam qualquer sintoma ao longo de toda a vida enquanto outros podem apresentar dispneia, dor torácica e intolerância ao exercício. Outros ainda poderão experimentar sintomas severos como síncope, insuficiência cardíaca congestiva e fibrilhação auricular. (Maron *et al.*, 2003; Ho *et al.*, 2006; Monteiro *et al.*, 2008) A morte súbita surge, por vezes, como primeira manifestação da doença, sendo a MCH considerada a principal causa de morte súbita cardíaca

(MSC) em indivíduos jovens e atletas durante o exercício (Maron *et al.*, 2003; Elliott *et al.*, 2004; Spirito *et al.*, 2006). Assim, a estratificação do risco de MSC assume um papel preponderante e a prevenção, com a colocação de um sistema cardioversor-desfibrilhador implantável, reveste-se actualmente de grande interesse e eficácia, ainda que a selecção dos doentes permaneça controversa (Spirito *et al.*, 2006; Maron *et al.*, 2007).

O diagnóstico clínico de MCH pode ser presumido perante a existência de história familiar da doença, presença de sintomas sugestivos ou por um padrão electrocardiográfico anormal, e pode ser estabelecido pela visualização ecocardiográfica de hipertrofia  $\geq 15$ mm, concêntrica, apical ou com outro padrão, em qualquer segmento miocárdico do VE, sobretudo no SIV (Maron, 2002; Maron *et al.*, 2003; Elliott *et al.*, 2004). Para além desse aspecto, cerca de 25% dos doentes com MCH apresentam obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE provocada geralmente pelo movimento sistólico anterior (MSA) dos folhetos (geralmente o anterior) da válvula mitral e o contacto deste com o SIV ou, menos frequentemente, pela inserção anómala dos músculos papilares no folheto anterior da válvula mitral (Maron *et al.*, 2003; Sherrid, 2006). Esta obstrução pode condicionar a existência de um gradiente na câmara de saída do VE, em condições basais ou sob provocação (esforço físico ou stress farmacológico), que pode ser avaliado através de ecocardiografia com Doppler contínuo e permite a seriação dos doentes com MCH em subgrupos hemodinâmicos (Maron *et al.*, 2003).

O tratamento da MCH visa fundamentalmente o alívio dos sintomas relacionados com a insuficiência cardíaca e com a isquémia, que pode ser alcançado através de terapêutica farmacológica ou não farmacológica, sobretudo em casos mais severos, através de miectomia, ablação septal alcoólica ou *pacing* de duas câmaras. Cerca de 5% dos doentes desenvolvem insuficiência cardíaca severa, necessitando, em última análise, de transplantação cardíaca (Maron *et al.*, 2003; Spirito *et al.*, 2006).

O objectivo principal deste trabalho consistiu em caracterizar sob os pontos de vista ecocardiográfico e clínico uma população portuguesa com diagnóstico de MCH, seguida num centro hospitalar universitário.

## População e métodos

Na Tabela I podem analisar-se as características da população com MCH estudada.

### População

Foram estudados 74 doentes com MCH, sendo 47 do sexo masculino e 27 do sexo feminino, com idade entre 14 e 87 anos (média  $55\pm 17$ ). Foram analisados os respectivos ecocardiogramas transtorácicos realizados entre 1999 e 2008 no serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

O diagnóstico de MCH foi estabelecido pela evidência ecocardiográfica de hipertrofia miocárdica (espessura segmentar  $\geq 15$  mm), na ausência de causas secundárias potencialmente responsáveis pela hipertrofia, nomeadamente hipertensão arterial, estenose aórtica ou amiloidose (Feigenbaum, 1986).

Tabela I – População com MCH estudada.

População	n=74
Sexo masculino (n)	47 (63,5%)
Sexo feminino (n)	27 (36,5%)
Idade (anos)	$56\pm 18$ (14-87)
<b>Follow-up</b> (n)	<b>34 (45,9%)</b>
<b>Falecidos</b> (n)	<b>19 (25,7%)</b>
<b>Não contactados</b> <sup>1</sup> (n)	<b>21 (28,4%)</b>

<sup>1</sup> Devido a inexistência de contacto no processo do doente, ausência de resposta ao contacto telefónico ou desadequação do número de telefone que constava no processo clínico.

## **Estudo ecocardiográfico**

Foi realizado um exame convencional de ecocardiografia (modo M, bidimensional e Doppler) a todos os doentes. A espessura das paredes do VE, a dimensão das cavidades cardíacas e a presença ou ausência de movimento sistólico anterior (MSA) da válvula mitral e/ou das suas cordas tendinosas foram determinados de acordo com protocolos previamente estabelecidos (Maron *et al.*, 1981; Shapiro *et al.*, 1983; McKenna *et al.*, 1988). O gradiente do fluxo de saída do ventrículo esquerdo (FSVE) foi avaliado por Doppler contínuo e a regurgitação mitral foi quantificada por Doppler codificado a cor, de acordo com as técnicas previamente demonstradas (Cooper *et al.*, 1989; Panza *et al.*, 1992).

O grau e distribuição da hipertrofia miocárdica foram avaliados com base em critérios previamente publicados, sendo as medições efectuadas em tele-diástole (Maron *et al.*, 1981; Shapiro *et al.*, 1983; Spirito *et al.*, 1990).

## ***Follow-up***

Em 2009 foi programado um *follow-up* dos doentes através de consulta do processo clínico e de contacto telefónico, tendo sido possível realizá-lo em 34 (45,9%) doentes. Nos casos restantes, verificou-se que 19 doentes (25,7%) tinham falecido e não foi possível contactar por telefone os remanescentes (21; 28,4%), devido a um de três cenários: inexistência de contacto no processo do doente, ausência de resposta ao contacto telefónico ou desadequação do número de telefone que constava no processo clínico.

Os doentes, ou familiares destes nos casos de incapacidade, foram inquiridos sobre a existência de sintomas associados à MCH, hospitalização devido a problemas cardiovasculares decorrentes da doença, medicação cardiovascular habitual e história familiar de MCH e/ou MSC. Os sintomas – precordialgia, palpitações, tonturas, lipotímia, síncope e dispneia de esforço – foram avaliados qualitativamente, de acordo com a presença ou ausência dos mesmos. No caso daqueles relacionados com insuficiência cardíaca (dispneia de

esforço) e angor, foram apuradas as classes funcionais de acordo com as normas elaboradas pela *New York Heart Association* (NYHA) e pela *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), respectivamente (Braunwald *et al.*, 2000). Foi também averiguada a ocorrência de MSC nos doentes, definida como a ocorrência de morte inesperada (e presenciada) ocorrendo menos de 1 hora após o início dos sintomas, em doente sem agravamento prévio da sua situação clínica (Spirito *et al.*, 2000; Olivotto *et al.*, 2003).

### **Análise estatística**

Os dados foram analisados utilizando o programa Microsoft Office Excel 2007 para Windows (Microsoft Corporation, USA) e expressos em média  $\pm$  desvio-padrão ou em número de pessoas e respectiva percentagem.

### **Resultados**

Foram analisados os parâmetros ecocardiográficos da população em estudo e os dados obtidos dessa análise são apresentados na Tabela II.

A população estudada apresenta várias alterações, sobretudo aos níveis morfológico e valvular. Os valores de espessura do septo interventricular (SIV) variam entre 6 e 30 mm (média  $17,5 \pm 4,7$  mm) sugerindo a prevalência de um grau importante de hipertrofia neste segmento miocárdico. De facto, verifica-se uma espessura do SIV  $\geq 20$  mm em 25 (33,8%) doentes. A parede posterior do VE apresenta também um intervalo de variação da espessura considerável, entre 6 e 25 mm, embora o seu valor médio (média  $10,8 \pm 2,9$  mm) aponte para uma prevalência de espessuras dentro de valores normais (6-11 mm), o que acontece em 46 casos (62,2%). Em 6 doentes (8,1%) verificou-se a existência de alterações da motilidade segmentar do VE, em todos os casos traduzida por hipocinésia, sobretudo do SIV e parede posterior.

Tabela II – Análise dos dados ecocardiográficos de 74 doentes com MCH.

Dados ecocardiográficos	n=74
Septo interventricular (mm)	17,5±4,7
<b>Ventrículo esquerdo</b>	
Parede posterior (mm)	10,8±2,9
Diâmetro diastólico (mm)	50,9±7,1
Diâmetro sistólico (mm)	33,0±7,0
Fracção de encurtamento (%)	35,9±6,6
Alterações da motilidade segmentar (n)	6 (8,1%)
Aurícula esquerda (mm)	47,4±8,9
Raiz da aorta (mm)	32,6±4,9
Abertura da válvula aórtica (mm)	18,1±3,3
Insuficiência da válvula mitral (n)	54 (73,0%)
Ligeira (I-II/IV)	33 (44,6%)
Moderada (III/IV)	17 (23%)
Severa (IV/IV)	4 (5,4%)
MSA da válvula mitral (n)	32 (43,2%)
Obstrução dinâmica FSVE (n)	31 (41,9%)
Gradiente FSVE (mmHg)	55,6±31,9

MSA = movimento sistólico anterior; FSVE = fluxo de saída do ventrículo esquerdo

É evidente também a ocorrência de dilatação da aurícula esquerda, com uma variação do valor do diâmetro auricular entre 31 e 68 mm (média 47,4±8,9 mm).

Observa-se que 54 (73%) dos doentes estudados apresentavam insuficiência da válvula mitral, em algum grau: 33 (44,6%) deles manifestavam uma regurgitação ligeira, em 17 (23%) existia um grau moderado de insuficiência, enquanto nos restantes 4 doentes (5,4%) a insuficiência era severa. Foi também avaliada a presença de MSA da válvula mitral (ou das suas cordas tendinosas), que se verificou em 32 doentes (43,2%). Destes, 31 (41,9%) apresentavam também obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE suficiente para provocar um gradiente significativo cujo valor apurado foi, em média, 55,6±31,9 mmHg.

Para além da valvulopatia mitral referida, verificou-se a existência de 36 (48,6%) casos de outras perturbações valvulares, sendo a válvula tricúspide acometida em 18 (50%) doentes, a válvula aórtica em 17 (47,2%) e a válvula pulmonar num doente (2,8%). Na quase generalidade dos casos havia insuficiência valvular e, em 2 (2,7%) constatou-se a presença de hipertensão pulmonar associada a insuficiência da válvula tricúspide.

### **Distribuição segmentar da hipertrofia miocárdica**

Na Tabela III pode observar-se a análise da distribuição segmentar da hipertrofia miocárdica.

Verifica-se que em 27 (36,5%) dos doentes analisados todos os segmentos do VE à excepção da região apical (SIV, parede posterior e parede lateral), se apresentavam hipertrofiados, constituindo a manifestação fenotípica mais frequente no grupo estudado. Num número também considerável de casos (26; 35,1%) o SIV apresentava-se isoladamente hipertrofiado, enquanto se associava a hipertrofia da parede lateral do VE em 11 casos (14,9%), do apex em 6 (8,1%) e da parede posterior num (1,4%) caso. Observa-se assim que o SIV é o segmento miocárdico mais frequentemente afectado no grupo estudado, encontrando-se hipertrofiado em 71 (95,9%) dos casos, de forma isolada ou associado a outras áreas miocárdicas.

As paredes livres posterior e lateral do VE não demonstraram hipertrofia isolada em qualquer caso, assim como a associação desses dois segmentos. Num doente estudado (1,4%), verificou-se a presença de hipertrofia ventricular direita.

Analisando a distribuição da hipertrofia de acordo com o número de segmentos miocárdicos atingidos, observa-se que em 27 (36,5%) casos encontram-se hipertrofiados 3 ou mais segmentos, em 18 (24,3%) estão acometidos 2 segmentos e 29 (39,2%) doentes apresentam hipertrofia isolada de um segmento miocárdico.

Tabela III – Padrões de distribuição da hipertrofia na população estudada.

Segmento hipertrofiado	n=74
SIV + parede lateral VE + parede posterior VE (n)	27 (36,5%)
SIV (n)	26 (35,1%)
SIV + parede lateral VE (n)	11 (14,9%)
SIV + apex (n)	6 (8,1%)
Apex (n)	2 (2,7%)
SIV + parede posterior VE (n)	1 (1,4%)
Ventrículo direito (n)	1 (1,4%)
Parede posterior VE (n)	0 (0%)
Parede lateral VE (n)	0 (0%)
Parede lateral VE + parede posterior VE (n)	0 (0%)

SIV = septo interventricular; VE = ventrículo esquerdo

A distribuição da hipertrofia miocárdica foi também analisada de acordo com a classificação de Maron, que considera 4 tipos de hipertrofia: I – confinada ao segmento anterior do SIV; II – envolve os segmentos anterior e posterior do SIV; III – atinge porções do SIV e das paredes livres do VE; e IV – envolve outros segmentos para além do SIV anterior e basal (Maron *et al.*, 1981). Neste estudo não nos foi permitido distinguir os tipos I e II, uma vez que os exames analisados não evidenciavam o segmento do SIV hipertrofiado. Desta forma, optou-se por se considerar todos os casos de hipertrofia isolada do SIV como sendo do tipo II, segundo a classificação referida. O caso verificado de hipertrofia ventricular direita não foi considerado nesta classificação. Assim, verificaram-se 26 (35,1%) casos de hipertrofia do tipo II, 45 (60,8%) casos do tipo III e 2 (2,7%) casos do tipo IV.

### ***Follow-up***

Foi realizado um follow-up de 53 (71,6%) doentes através de consulta do processo clínico e de contacto telefónico. Verificou-se que 19 (25,7%) daqueles tinham falecido, não

tendo sido apurada a causa de morte. Foi avaliada a situação clínica dos restantes 34 (45,9%) doentes e as conclusões dessa avaliação podem ser observadas na Tabela IV.

Tabela IV – **Análise do *follow-up* realizado a 34 doentes com MCH.**

<b><i>Follow-up</i></b>	<b>n=34</b>
Sexo masculino (n)	25 (73,5%)
Sexo feminino (n)	9 (26,5%)
Idade (anos)	53±15 (25-87)
<b>Doentes com sintomas (n)</b>	<b>32 (94,1%)</b>
<b>Insuficiência cardíaca (n)</b>	<b>27 (79,4%)</b>
Idade de início (anos)	49±18
Classe I (NYHA)	2 (7,4%)
Classe II (NYHA)	10 (37,0%)
Classe III (NYHA)	13 (48,1%)
Classe IV (NYHA)	2 (7,4%)
<b>Angor (n)</b>	<b>13 (38,2%)</b>
Idade de início (anos)	55±16
Classe I (CCS)	0 (0%)
Classe II (CCS)	7 (53,8%)
Classe III (CCS)	5 (38,5%)
Classe IV (CCS)	1 (7,7%)
<b>Palpitações (n)</b>	<b>25 (73,5%)</b>
Idade de início (anos)	46±18
<b>Tonturas (n)</b>	<b>18 (52,9%)</b>
Idade de início (anos)	51±18
<b>Lipotímia (n)</b>	<b>6 (17,6%)</b>
Idade de início (anos)	50±24
<b>Síncope (n)</b>	<b>5 (14,7%)</b>
Idade de início (anos)	59±22
<b>Antecedentes familiares (MSC e/ou MCH) (n)</b>	<b>11 (32,4%)</b>
MCH (n)	6 (54,5%)
MSC (n)	6 (54,5%)

<b>Medicação cardiovascular (n)</b>	<b>31 (91,2%)</b>
Bloqueadores beta-adrenérgicos	18 (58,1%)
Bloqueadores dos canais de cálcio	10 (32,3%)
Estatinas	9 (29,0%)
Anticoagulantes orais	8 (25,8%)
Antiarrítmicos	7 (22,6%)
Antagonistas dos receptores da angiotensina	7 (22,6%)
Diuréticos	6 (19,4%)
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	5 (16,1%)
Antiagregantes plaquetários	4 (12,9%)
Outros antianginosos	3 (9,7%)
<b>Morbilidade (com internamento hospitalar) (n)</b>	<b>18 (52,9%)</b>

IC = insuficiência cardíaca; NYHA = *New York Heart Association*; CCS = *Canadian Cardiovascular Society*;  
MCH = miocardiopatia hipertrófica; MSC: morte súbita cardíaca.

Foram contactados 25 (73,5%) doentes do sexo masculino e 9 (26,5%) do sexo feminino, com idade entre 25 e 87 anos (média 53±15). Dos 34 doentes inquiridos, 31 (91,2%) responderam pessoalmente e 3 (8,8%) não o puderam fazer, devido a incapacidade, tendo sido um familiar a facultar a informação.

Uma grande percentagem de doentes (94,1%) referiu ter experimentado sintomas relacionados com MCH. Vinte e sete (79,4%) doentes referiram sentir dispneia associada ao esforço em maior ou menor grau, tendo sido apurada a respectiva classe funcional, de acordo com os critérios estabelecidos pela NYHA. Observou-se que as classes funcionais preponderantes eram a II e a III, contando respectivamente 10 (37%) e 13 (48,1%) doentes.

Treze (38,2%) doentes referiram precordialgia, tendo igualmente sido apurada a respectiva classe funcional, de acordo com os critérios estabelecidos pela CCS. A classe II foi a mais prevalente, com 7 (53,8%) casos, seguida da classe III (38,5%).

A sensação de palpitações e de tonturas foi referida por 25 (73,5%) e 18 doentes (52,9%), respectivamente. Em 6 (17,6%) casos foram referidos episódios de lipotímia e foram descritos 5 (14,7%) casos de episódios sincopais.

No *follow-up* efectuado foi também avaliada a existência de história familiar sugestiva de MCH, tendo sido questionada a ocorrência de morte súbita cardíaca e o diagnóstico de MCH em familiares dos doentes. Verificou-se que em 11 (32,4%) casos existiam antecedentes sugestivos de MCH, sendo que em 6 (54,5%) casos ocorrera MSC num ou em vários familiares próximos do doente, enquanto igualmente em 6 (54,5%) casos existiam familiares com diagnóstico estabelecido de MCH. Um doente inquirido enquadrava-se nos dois cenários referidos, pelo que o número total de casos difere da soma dos casos verificados em cada cenário isoladamente.

Outro parâmetro investigado foi a medicação cardiovascular habitual, tendo-se observado em 31 (91,2%) doentes. Destes, uma proporção considerável (58,1%) encontrava-se medicada com bloqueadores beta-adrenérgicos e, em menor escala, com bloqueadores da entrada do cálcio (32,3%). Outras classes farmacológicas com alguma preponderância neste grupo são as estatinas (29%), os anticoagulantes orais (25,8%), os antiarrítmicos (22,6%) e os antagonistas dos receptores da angiotensina (22,6%). Outros fármacos apurados incluíam os diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antiagregantes plaquetários e outros antianginosos.

Dos 34 doentes avaliados, em nenhum caso ocorreu MSC. Foi referida história de hospitalização devida a causa cardiovascular em 18 casos (52,9%), sobretudo para implantação de *pacemaker* (7 casos; 20,6%), devido a arritmia (4 casos; 11,8%) e a insuficiência cardíaca (2 casos; 5,9%). Constituíram outras causas de hospitalização, menos frequentes, valvulopatias, síncope e realização de cateterismo cardíaco. Um doente do sexo masculino com 55 anos foi submetido a transplantação cardíaca há cerca de 4 anos por

apresentar acentuada disfunção diastólica associada a moderada depressão da função sistólica global do VE.

## **Discussão**

A caracterização de uma população portuguesa com MCH, sob os pontos de vista ecocardiográfico e clínico, constituiu o objectivo primordial deste trabalho.

A evidência ecocardiográfica de hipertrofia miocárdica (espessura segmentar  $\geq 15$  mm), o critério diagnóstico de MCH utilizado neste estudo, é um método relativamente simples e bastante acessível e, para além do aspecto diagnóstico, a ecocardiografia é também fundamental para a compreensão da fisiopatologia da doença. Esta técnica permite avaliar o grau e extensão de hipertrofia, alterações valvulares associadas, assim como detectar e quantificar de forma não invasiva o grau de obstrução do FSVE e a disfunção diastólica (Rakowski *et al.*, 1986). Nestes últimos casos assume particular importância o recurso a técnica Doppler, que pode permitir a classificação dos doentes em subgrupos de acordo com a severidade da obstrução hemodinâmica com consequente influência na decisão terapêutica e no prognóstico (Rakowski *et al.*, 1986).

Recentemente outras técnicas imagiológicas, nomeadamente a ressonância magnética cardíaca, têm também demonstrado grande interesse e eficácia na avaliação clínica dos doentes com MCH. Estas técnicas são consideradas modalidades diagnósticas complementares e utilizam-se sobretudo quando o estudo ecocardiográfico apresenta limitações ou quando a hipertrofia miocárdica está confinada a localizações atípicas (Moon *et al.*, 2003).

A análise dos exames ecocardiográficos de 74 doentes com MCH permitiu verificar que estes apresentavam várias alterações, nomeadamente a nível morfológico e valvular. A expressão fenotípica mais comum da doença, hipertrofia miocárdica, constituiu a alteração

morfológica mais prevalente, sendo o SIV o segmento cardíaco mais frequente e severamente afectado, apresentando hipertrofia na quase totalidade dos doentes estudados (95,9%). De facto, vários estudos epidemiológicos demonstraram conclusões consistentes com este resultado (Maron *et al.*, 1981; Shapiro *et al.*, 1983; Klues *et al.*, 1995).

A análise da distribuição segmentar da hipertrofia miocárdica na população estudada permite elucidar a diversidade das alterações morfológicas que podem compor o espectro da MCH. Embora se tenha verificado uma relativa preponderância de alguns padrões de distribuição da hipertrofia, nomeadamente aquela envolvendo o SIV e as paredes livres do VE, os resultados apoiam a conclusão de que não existe um único padrão de hipertrofia miocárdica “clássico” ou “típico” da doença. De facto, a heterogeneidade da expressão fenotípica característica da MCH assume um papel de destaque na população analisada: existem casos de hipertrofia muito ligeira que atinge apenas um segmento miocárdico (sobretudo SIV), até padrões hipertróficos acentuados e difusos com atingimento de todos os segmentos do VE.

Observou-se a existência de hipertrofia apical em 8 (10,8%) doentes, o que constitui uma prevalência superior à de vários estudos publicados (Webb *et al.*, 1990; Maron *et al.*, 1982). No entanto, este facto pode dever-se a uma distinção ecocardiográfica pouco eficaz entre o verdadeiro padrão apical e outro mais comum caracterizado pela hipertrofia proeminente da região distal do VE. Assim, pode considerar-se como verdadeira MCH apical os 2 casos de hipertrofia isolada do apex (2,7%).

Outro aspecto a destacar neste estudo é a grande frequência do padrão assimétrico da hipertrofia miocárdica, ilustrado pelo atingimento de 1 ou 2 segmentos miocárdicos em 63,5% dos doentes, estando de acordo com outros dados publicados (Maron *et al.*, 1981; Klues *et al.*, 1995). Nos artigos citados demonstrou-se também que mesmo nos casos em que se verificava hipertrofia de 3 ou mais segmentos, com distribuição relativamente concêntrica, registava-se

alguma assimetria devido à existência de pequenas áreas da parede ventricular poupadas, geralmente na parede posterior. (Maron *et al.*, 1981; Klues *et al.*, 1995). Este é outro facto que reforça a distribuição assimétrica da hipertrofia na MCH e possivelmente será uma observação frequente. Contudo, neste estudo não existe evidência dessa observação.

Os dados obtidos na análise da distribuição da hipertrofia miocárdica de acordo com a classificação de Maron não demonstraram consistência com outros estudos (Klues *et al.*, 1995). Neste trabalho, verifica-se uma prevalência superior de todos os tipos de hipertrofia apurados (II, III e IV) embora no primeiro caso a diferença seja mínima e, por outro lado, o tipo I não foi considerado porque os exames ecocardiográficos não permitiram o esclarecimento do padrão de hipertrofia septal existente. Para além disso, ainda que se tenha verificado conformidade com outros estudos em alguns aspectos, nomeadamente nos segmentos hipertrofiados e respectivo número, a distribuição da hipertrofia pode apresentar variações decorrentes da população estudada, como evidenciam alguns estudos (Maron *et al.*, 1999; Kitaoka *et al.*, 2003).

Na análise dos ecocardiogramas dos 74 doentes verificou-se uma grande prevalência de dilatação auricular esquerda. Estudos recentes demonstram que pacientes com MCH e dilatação da aurícula esquerda (AE) apresentam disfunção diastólica mais acentuada e maior risco de eventos cardiovasculares adversos (Yang *et al.*, 2005). A dilatação da AE está relacionada com episódios paroxísticos ou crónicos de fibrilhação auricular (FA) que ocorrem em 20-25% doentes com MCH e aumentam com a idade (Maron, 2002). A FA está associada a um maior risco de embolização sistémica que pode levar à morte e incapacidade, assim como a IC progressiva, sobretudo quando FA ocorre antes dos 50 anos e está associada a obstrução do FSVE (Sherrid, 2006).

Outras alterações observadas diziam respeito à válvula mitral. Numa percentagem considerável (73%) existia insuficiência valvular enquanto numa proporção menor (43,2%)

observava-se movimento sistólico anterior (MSA) da válvula. Excepto num doente, todos os outros que apresentavam MSA demonstravam também obstrução dinâmica do FSVE (41,9%), com formação de gradiente sub-aórtico significativo. A MCH tem sido descrita como uma doença predominantemente não obstrutiva, na qual cerca de 70 a 75% dos doentes demonstram ausência de obstrução em condições basais (Maron *et al.*, 2003). Vários estudos demonstram que o gradiente originado pela obstrução do FSVE constitui um factor independente para a progressão dos sintomas de IC e para a mortalidade cardiovascular (Maron *et al.*, 2003; Autore *et al.*, 2005). De facto, a existência de gradiente sub-aórtico pode influenciar de forma importante a conduta terapêutica nos doentes com MCH, determinando que doentes com sintomas severos e refractários aos fármacos sejam potenciais candidatos a intervenções mais invasivas para redução septal (miectomia cirúrgica ou ablação septal alcoólica), com vista à normalização das pressões do VE e à melhoria dos sintomas (Maron *et al.*, 2006).

### ***Follow-up***

Na avaliação da situação clínica realizada a 34 doentes foi demonstrado um aspecto particular da MCH enquanto doença cardiovascular: a possibilidade de se manifestar clinicamente em qualquer fase da vida, desde a infância até idade avançada (Maron, 2002). Na população avaliada os doentes tinham entre 25 e 87 anos e, em vários casos, eram referidos sintomas desde a infância.

Para além disso, verificou-se que uma grande percentagem de doentes era sintomática, apresentando sobretudo dispneia de esforço, palpitações, tonturas e precordialgia. Revisões sobre o tema indicam que a maioria dos doentes com MCH é assintomática ou apresenta sintomas ligeiros, sendo a maior parte das vezes o diagnóstico efectuado de forma acidental ou durante o rastreio familiar (Maron, 2002; Elliott *et al.*, 2004). Outro estudo revelou que os sintomas mais frequentemente observados numa população de 711 doentes com MCH eram a

dor torácica e a dispneia associadas ao exercício, variáveis na actividade necessária para o seu aparecimento e, em muito menor escala, palpitações, tonturas e eventos cardiovasculares agudos, incluindo síncope e MSC (Adabag *et al.*, 2006). As diferenças encontradas entre o estudo citado e o presente trabalho podem dever-se a vários factores. Por um lado, as populações diferiam na dimensão e características clínicas: a classe funcional NYHA preponderante apurada no estudo citado era a classe I (60%) enquanto neste trabalho foi a classe III (48,1%), o que poderá demonstrar uma situação clínica menos favorável dos doentes deste estudo. Por outro lado, não se deve dissociar alguma subjectividade decorrente da auto-avaliação clínica por parte dos doentes, o que constitui uma das limitações deste trabalho.

Os sintomas de limitação da actividade física acima referidos parecem estar amplamente associados a disfunção diastólica, observada de forma característica na MCH e na qual se verifica relaxamento diminuído e rigidez parietal aumentada do VE, e função sistólica da AE comprometida. Estes mecanismos fisiopatológicos impedem o enchimento do VE de forma eficaz, conduzindo a uma elevação das pressões tele-diastólicas da AE e do VE e a um débito cardíaco reduzido (Maron, 2002). Isto resulta em congestão pulmonar e reduzida tolerância ao exercício. Não obstante, a insuficiência cardíaca associada a disfunção diastólica pode apresentar também relação com isquémia miocárdica, obstrução ao FSVE e fibrilhação auricular (Maron, 2002). O angor, associado ao exercício e na ausência de doença coronária, pode dever-se a incapacidade da microcirculação coronária para suprir o miocárdio hipertrofiado e, nos casos de obstrução, a grande exigência de oxigénio associada a pressão sistólica elevada do VE (Fifer *et al.*, 2008).

Neste trabalho verificou-se que grande parte (91,2%) dos doentes avaliados efectuava medicação cardiovascular, estando a maioria medicado com bloqueadores beta-adrenérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC). De facto, estas constituem as principais classes de

fármacos recomendadas pelas orientações terapêuticas para a MCH (Maron *et al.*, 2003). Os bloqueadores beta-adrenérgicos, devido à sua acção cronotrópica negativa, prolongam a diástole e permitem um enchimento ventricular mais eficaz, sendo utilizados preferencialmente em doentes sintomáticos que apresentam gradientes sub-aórticos provocados pelo exercício (Ramaraj, 2008). O verapamil, um BCC, pode ser utilizado em doentes sem obstrução significativa e é a primeira escolha naqueles cujo principal sintoma é a precordialgia (Musat *et al.*, 2006; Sherrid, 2006). Outros BCC demonstraram não ter interesse nesta patologia: a nifedipina pode deteriorar o estado do doente, sobretudo se apresentar obstrução do FSVE, devido à sua propriedade vasodilatadora potente, e o diltiazem aumenta a taxa de enchimento ventricular máxima e reduz a resistência sistémica, provocando uma possível elevação do gradiente sub-aórtico (Musat *et al.*, 2006; Ramaraj, 2008).

Doentes com MCH obstrutiva, sobretudo aqueles com FA, poderão também beneficiar com a utilização de disopiramida, um antiarrítmico tipo I-A que partilha a acção inotrópica negativa com as classes anteriormente referidas (Musat *et al.*, 2006; Sherrid, 2006). Verificou-se que 22,6% dos doentes estavam medicados com antiarrítmicos, embora em nenhum caso com disopiramida.

Outras classes de fármacos apuradas nos doentes avaliados, os IECA, ARA e diuréticos, devem ser utilizados com precaução nos doentes com MCH devido à redução do débito cardíaco que podem provocar, promovendo o desenvolvimento ou o agravamento da obstrução do FSVE (Ramaraj, 2008). No entanto, estes fármacos têm indicação em cerca de 5% dos doentes com MCH que evoluem para IC severa, com disfunção sistólica (Ramaraj, 2008). Alguns destes doentes serão candidatos a transplantação cardíaca, como se verificou num caso avaliado.

Como foi referido anteriormente, cerca de 20 a 25% dos doentes com MCH desenvolvem fibrilhação auricular paroxística ou crónica, estando indicado nestes anticoagulação oral uma

vez que existe um risco acrescido de embolização sistémica (Sherrid, 2006; Spirito *et al.*, 2006). Outros fármacos com interesse são antiarrítmicos (nomeadamente a amiodarona) e alguns bloqueadores beta-adrenérgicos (Robinson *et al.*, 1990; Sherrid, 2006). Observou-se que 25,8% dos doentes estavam medicados com anticoagulantes orais e 22,6% com antiarrítmicos. Contudo, estes dados são inconclusivos porque não era conhecido o número de doentes com FA e, por outro lado, estes fármacos apresentam outras indicações para além das descritas.

Uma vez que a doença coronária coexistente aumenta significativamente a mortalidade na MCH, aquela deve ser vigiada de forma rigorosa e a hiperlipidémia deve ser tratada agressivamente (Sherrid, 2006). De facto, observou-se que 29% dos doentes encontravam-se medicados com estatinas.

A MSC constitui a complicação mais grave da MCH, pelo que a identificação e tratamento dos doentes com MCH que apresentam risco de morrer subitamente são um imperativo na conduta terapêutica (Elliott *et al.*, 2000). Foram propostos vários marcadores clínicos para a estratificação do risco de MSC (Maron *et al.*, 2003), dos quais 2 puderam ser apurados no *follow-up* realizado: história familiar de MSC (em 17,6% dos doentes) e síncope de etiologia não esclarecida (em 14,7%). No entanto, o valor preditivo positivo dos factores de risco é baixo, quando considerados individualmente, sendo que na presença de 2 ou mais factores a incidência de MSC aproxima-se de 3 a 5% (Monteiro *et al.*, 2008). Dos 34 doentes avaliados, em nenhum caso ocorreu MSC.

### **Limitações do estudo**

Para a realização deste estudo foi utilizada uma população relativamente pequena e seguida num centro terciário, o que pode determinar uma reduzida representatividade do espectro da MCH.

No que diz respeito ao *follow-up* realizado, são-lhe reconhecidas várias limitações. Por um lado, e como já foi dito, poderá existir alguma subjectividade decorrente da auto-avaliação clínica dos doentes. Para além disso, não foi estabelecida a relação entre a medicação efectuada e a sua indicação em cada caso, tornando inconclusiva a associação entre os fármacos e a MCH ou suas complicações.

Em relação aos doentes falecidos, não foi apurada a causa de morte, pelo que não se pôde concluir acerca da sua relação com a MCH.

Consideramos ainda uma limitação deste trabalho o facto de não ter sido possível realizar um *follow-up* a toda a população com MCH sobrevivente, embora aquele esteja já a ser realizado para complementar os dados apresentados e ser posteriormente publicado.

Não obstante as limitações reconhecidas, consideramos que este trabalho representa um contributo fundamental uma vez que os estudos similares são muito escassos, sobretudo em Portugal, e porque actualmente é privilegiada a análise clínica dos doentes com MCH recorrendo a outras técnicas imagiológicas mais progressistas, nomeadamente a RMN e a ecocardiografia Doppler tecidual.

## **Conclusão**

Este estudo revelou que a população portuguesa analisada apresenta, de forma genérica, características similares às de populações integradas em estudos internacionais. O *follow-up* permitiu avaliar a situação clínica de parte da população e, de forma idêntica, demonstrou-se que os resultados obtidos encontram suporte em trabalhos publicados.

## **Bibliografia**

Adabag AS, Kuskowski MA, Maron BJ (2006) Determinants for clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **98(11)**:1507-11.

Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE (2008) Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophys* **19(1)**:104-110.

Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P (2005) The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* **45**:1076 –1080.

Braunwald E et al. (2000) ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina-non-ST segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* **36**:970.

Brito D, Richard P, Komajda M, Madeira H (2008) Miocardiopatia hipertrófica familiar e esporádica: diferenças e semelhanças numa população com estudo genético e longo tempo de seguimento clínico. *Rev Port Cardiol* **27(2)**:147-173.

Cooper JW, Nanda NC, Philpot EF, Fan P (1989) Evaluation of valvular regurgitation by color Doppler. *J Am Soc Echocardiogr* **2(1)**:56-66.

Elliott P, McKenna WJ (2004) Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* **363**:1881-91.

Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ (2000) Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* **36**(7);2212-2218.

Feigenbaum H (1986) Echocardiography. Philadelphia, Lea and Febiger; 621-39.

Fifer MA, Vlahakes GJ (2008) Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **117**;429-439.

Ho CY, Seidman CE (2006) A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **113**; e858-e862.

Hughes Se, McKenna WJ (2005) New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy. *Heart* **91**:257-264.

Kitaoka H, Doi Y, Casey SA, Hitomi N, Furuno T, Maron BJ (2003) Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and USA. *Am J Cardiol* **92**:1183–1186.

Klues HG, Schiffers A, Maron BJ (1995) 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* **26**(7):1699-708.

Maron BJ (2002) Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* **287**:1308-20.

Maron BJ, Bonow RO, Seshagiri TNR, Roberts WC, Epstein SE (1982) Hypertrophic cardiomyopathy with ventricular septal hypertrophy localized to the apical region of the left ventricle (apical hypertrophic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* **49**:1838-48.

Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. (1995) Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation* **92**:785-789.

Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE (1981) Patterns of significance and distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a wide-angle, two-dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* **48**:418-28.

Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. (2003) 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. *Eur Heart J* **24(21)**:1965-1991.

Maron BJ, Olivotto I, Zenovich AG, et al. (2006) Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* **114**:2232-2239.

Maron BJ, Schiffrers A, Klues HG (1999) Comparison of phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in patients from the United States and Germany. *Am J Cardiol* **83**:626–627.

Maron BJ, Spirito P, et al. (2007) Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* **298**(4):405-412.

Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ (2003) Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* **348**:295–303.

McKenna WJ, Kleinebenne A, Nihoyannopoulos P, Foale R (1988) Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: relation to clinical and prognostic features. *J Am Coll Cardiol* **11**:351-8.

Monteiro S, Costa S, Monteiro P, Gonçalves L, Providência LA (2008) Miocardiopatia Hipertrófica – Estado da Arte em 2007. *Rev Port Cardiol* **27**(5):625-637.

Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, et al (2003) Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* **41**:1561–1567.

Musat D, Sherrid MV (2006) Pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy determines its medical treatment. *Anatol J Cardiol* **6**;Suppl2:9-17.

Olivotto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, Vargiu D, Cecchi F (2003) Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **41(2)**:315-321.

Panza JA, Petrone RK, Fananapazir L, Maron BJ (1992) Utility of continuous wave Doppler echocardiography in the noninvasive assessment of left ventricular outflow tract pressure gradient in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **19(1)**:91-99.

Rakowski H, Fulop J, Wigle ED (1986) The role of echocardiography in the assessment of hypertrophic cardiomyopathy. *Postgrad Med J* **62(728)**:557-61.

Ramaraj R (2008) Hypertrophic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Cardiol Rev* **16(4)**: 172-80.

Richard P, Charron P, Carrier L, et al. (2003) Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* **107**:2227-32.

Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki J, McKenna WJ (1990) Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* **15**:1279-85.

*Sarcomere Protein Gene Mutation Database*: <http://cardiogenomics.med.harvard.edu/mutation-db.tcl>

Shapiro LM, McKenna WJ (1983) Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* **2**:437-44.

Sherrid MV (2006) Pathophysiology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* **49(2)**:123-151.

Spirito P, Autore C (2006) Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* **332**:1251-1255.

Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ (2000) Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* **342(24)**:1778-1785.

Spirito P, Maron BJ (1990) Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **15(7)**:1521-1526.

Webb JG, Sasson Z, Rakowski H, Liu P, Wigle ED (1990) Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical follow-up and diagnostic correlates. *J Am Coll Cardiol* **15**:83-90.

Yang H, Woo A, Monakier D, Jamorski M, Fedwick K, Wigle ED, Rakowski H (2005) Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. *J Am Soc Echocardiogr* **18(10)**:1074-82.

Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. (2004) Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* **116**:14-8.