

Cardiomiopatia Hipertrófica

Artigo de
Atualização

Hypertrophic Cardiomyopathy

1

Marcelo Imbroinise Bittencourt, Ricardo Mourilhe Rocha, Francisco Manes Albanesi Filho

Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença genética autossômica dominante relativamente comum (prevalência=0,2%), caracterizada por hipertrofia ventricular na ausência de outras doenças que possam levar a essa alteração. Pode se manifestar desde a forma assintomática até as apresentações graves e refratárias ao tratamento clínico. Recentemente a literatura vem consolidando métodos mais acurados para o diagnóstico (ressonância magnética), demonstrando os resultados seguros de formas invasivas de tratamento (como a alcoolização septal) para casos graves, e discutindo novos fatores de risco para morte súbita. Nesta revisão serão abordados esses avanços, além de se revisarem os aspectos clássicos da doença, buscando trazer informações que sejam relevantes para a sua abordagem prática.

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertrófica, Morte súbita, Revisão

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy is a dominant autosomal genetic disorder that is relatively common (prevalence=0.2%), characterized by ventricular hypertrophy in the absence of other diseases that might cause this alteration. This might appear through an asymptomatic presentation or as severe symptoms refractory to medical treatment. The literature has recently been consolidating accurate diagnostic methods (magnetic resonance imaging), showing the outcomes of invasive types of treatment (such as septal ablation) for severe cases, and discussing new risk factors for sudden death. This examination discusses these advances and reviews classic aspects of the disease, striving to add relevant information to its practical approach.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy, Sudden death, Review

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca de origem genética mais comum.¹ Caracteriza-se pela hipertrofia ventricular com função sistólica preservada e relaxamento diminuído, na ausência de condições associadas que possam produzir tal alteração (Figura 1). Sua primeira descrição data de 1958, quando o patologista Donald Teare reuniu oito casos de morte súbita, analisou os corações e descreveu uma nova doença caracterizada por hipertrofia ventricular

assimétrica.² Trata-se, portanto, de condição relativamente frequente (prevalência=0,2% ou 1:500), que afeta igualmente homens e mulheres, e sua apresentação pode variar desde a forma assintomática até apresentações mais graves, como a morte súbita.³ Atualmente sabe-se que é uma doença benigna, com mortalidade anual variando de 0,5% a 1%, reprodutível inclusive em estudos nacionais.^{4,5} Constitui-se ainda em tema de grande interesse por permanecer como a causa principal de morte súbita em adolescentes e adultos jovens, especialmente em atletas.⁶

Serviço / Disciplina de Cardiologia - Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: mib@cardiol.br

Marcelo Imbroinise Bittencourt | Av. 28 de setembro, 77 - Cardiologia (2º andar) - Vila Isabel - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 20551-030

Recebido em: 11/02/2010 | Aceito em: 26/02/2010



Figura 1
Cardiomiopatia hipertrofica

Genética

A doença é de transmissão autossômica dominante causada por mutações em genes responsáveis pela codificação de proteínas do sarcômero cardíaco. Muito se estudou nesse campo e até o presente momento já se encontram identificados pelo menos onze genes envolvidos, sendo que em alguns deles (como o da beta-miosina de cadeia pesada) pode-se observar até

50 tipos de mutações isoladamente determinando a doença (Tabela 1). As mutações mais frequentes são aquelas que envolvem a betamiosina de cadeia pesada (MYH7), a troponina T (TNNT2) e a proteína-C ligada à miosina.

Os últimos 10 anos revelaram grandes avanços no estudo genético. O desenvolvimento de novas tecnologias tem procurado reduzir custos e, muito em breve, poder-se-á aplicar testes para a identificação de casos entre parentes que ainda não desenvolveram o fenótipo, propiciando melhor aconselhamento familiar.

Patologia

A CMH possui características típicas ao exame histopatológico que corresponde à associação de hipertrofia, desarranjo das fibras miocárdicas e fibrose (Figura 2). Quando se estudam os aspectos fenotípicos constata-se que a heterogeneidade presente na genética da doença se reflete na forma com que

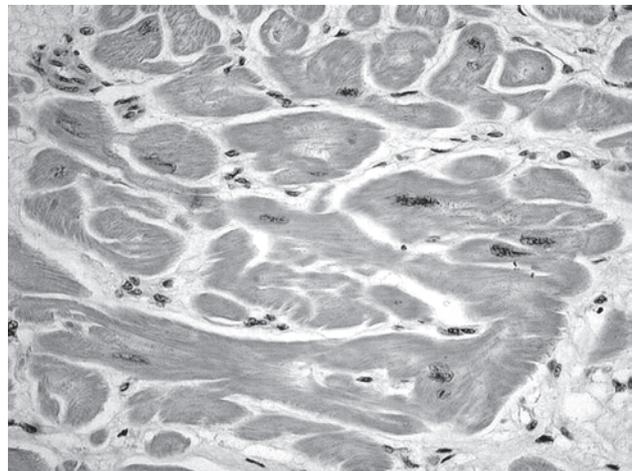


Figura 2
Patologia da doença: hipertrofia, desarranjo e fibrose.

Tabela 1
Genes responsáveis pela cardiomiopatia hipertrofica

Gene	Cromossomo	Frequência (%)	N.º de mutações
Betamiosina de cadeia pesada (MYH7)	14q1	35-50	>50
Proteína-C de ligação da miosina (MYBPC3)	11q11	15-20	>15
Troponina T (TNNT2)	1q3	15-20	>20
Alfatropomiosina (TPM1)	15q2	<5	3
Troponina I (TNNI3)	19q13	<1	3
Miosina reguladora de cadeia leve (MYL2)	3p	<1	2
Miosina essencial de cadeia leve (MYL3)	12q	<1	2
Actina cardíaca (ACTC)	15q11	?	2
Titina (TTN)	2q31	?	?
Alfamiosina de cadeia pesada (MYH6)	14q12	?	?
Teletonina (TCAP)		?	?

ela se manifesta. Sendo assim, pode-se observar uma variedade de apresentações anatômicas: septal, apical, medioventricular, lateral e, até mesmo, concêntrica. Na experiência do Prof Albanesi, responsável por uma coorte histórica conduzida no Hospital Universitário Pedro Ernesto, predominou a forma septal assimétrica, da mesma forma que a maioria dos centros de referência ocidentais (Tabela 2).⁵

Tabela 2
Formas de cardiomiopatia hipertrófica (CMH) na experiência do Hospital Universitário Pedro Ernesto

Tipo de CMH	Percentual (%)
Septal assimétrica	78,61
Apical	10,98
Concêntrica	6,36
Medioventricular	2,31
Lateral	1,74

Fonte: Albanesi Filho⁵

Manifestações Clínicas

São várias as formas de manifestação da doença, em um espectro que abrange desde a apresentação assintomática até a morte súbita. Esse fenômeno é decorrente da grande heterogeneidade genética e fenotípica, que determina complexa fisiopatologia que inclui hipodiastolia, redução na reserva coronariana, formação de gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo (VE), insuficiência mitral e arritmias.

Quando o indivíduo é sintomático observa-se dispneia aos esforços, dor torácica, tonteados/síncope e palpitações. O exame físico pode ser completamente normal ou revelar apenas a 4ª bulha do VE, sendo considerado um método pouco sensível para avaliações de triagem. Em casos obstrutivos graves, pode-se constatar pulso digitiforme (Figura 3) e sopro sistólico apical.

Métodos Complementares

O eletrocardiograma (ECG) frequentemente é responsável por levantar suspeita sobre a presença de uma cardiopatia que ainda não apresentou sintomas. Em se tratando da cardiomiopatia hipertrófica isto não é incomum, já que o ECG nessa condição é anormal em 90% dos casos. Ainda que não correspondam a alterações específicas, pode-se encontrar: hipertrofia ventricular esquerda, ondas Q patológicas em parede lateral e inferior, alterações de repolarização tipo isquemia e arritmias cardíacas.

O ecocardiograma (ECO) é o método que confirma o diagnóstico e ainda permite avaliações para uma série de tomadas de decisão. Entre os parâmetros a serem

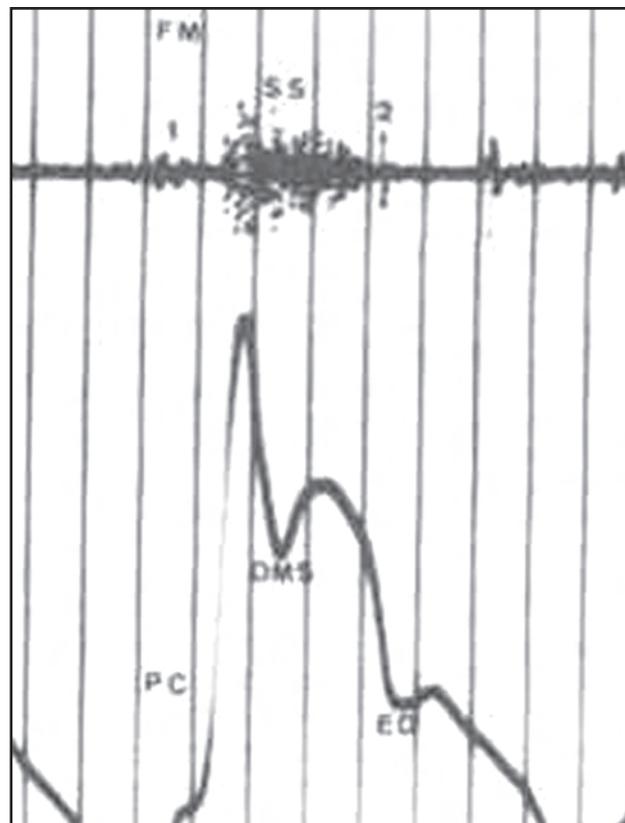


Figura 3
Pulso digitiforme

avaliados destacam-se: (1) dimensões das cavidades; (2) localização da hipertrofia; (3) presença de gradiente intraventricular, movimento anterior sistólico mitral e regurgitação mitral; (4) aspecto granuloso do miocárdio e; (5) função diastólica.

O Holter 24h também é um exame importante no acompanhamento desses pacientes, pois possibilitará pesquisar a presença de arritmias supraventriculares e ventriculares, sendo fundamental na estratificação de risco de morte súbita.

A ressonância magnética (RM) tem se firmado no papel cada vez mais relevante na abordagem da CMH. O que era usado em passado recente, somente naqueles casos em que se tinha dificuldade em obter imagens adequadas ao ECO ou naquelas situações em que a hipertrofia era restrita a áreas pouco usuais, hoje está se tornando indispensável para o conhecimento adequado da anatomia e para a estratificação de risco de morte súbita (como se verá adiante).⁷

Quanto à correta determinação anatômica, enfatiza-se que este método não só permite definir com mais fidedignidade a forma da cardiomiopatia como também identificar a presença de achados difíceis de reconhecer ao ECO e com importância prognóstica, como o aneurisma apical (Figura 4).⁸ No estudo

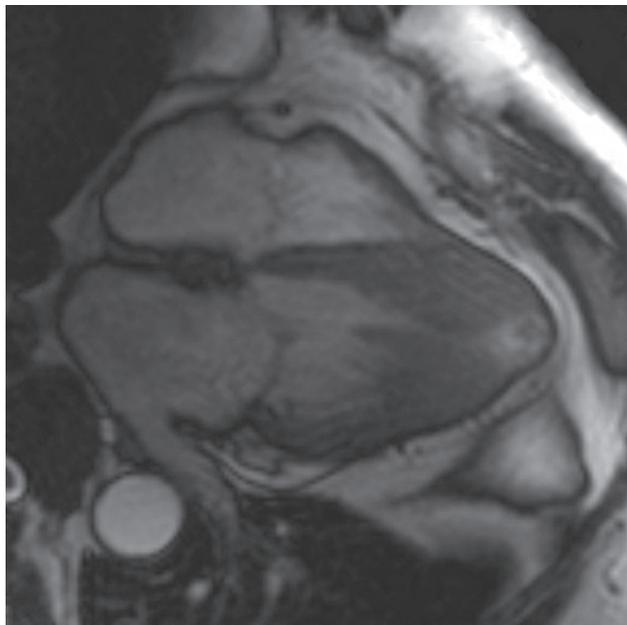


Figura 4
Ressonância magnética mostrando aneurisma apical (com trombo no seu interior) em paciente portador de CMH.

conduzido por Maron et al. foi realizada a RM do coração em 1299 pacientes com CMH. Em 28 casos (2,2% da amostra) encontrou-se aneurisma apical, sendo que o ECO conseguiu identificar apenas 16 (57% entre os portadores do aneurisma). Além disso, esses pacientes mostraram uma incidência significativa de eventos, especialmente morte súbita e acidente vascular encefálico.⁹

Estudos realizados com tomografia e angiotomografia computadorizadas do coração também revelam achados interessantes. Recentemente, Chen et al. reportaram a presença de ponte miocárdica em 50% de pacientes portadores de CMH apical, uma associação até então pouco relatada.¹⁰ Vale a pena mencionar que todos os pacientes dessa amostra (n=14) apresentavam dor torácica.

Tratamento

Fora o aconselhamento familiar e a abordagem da morte súbita (discutida mais adiante), o tratamento da CMH está indicado na presença de sintomas. A partir daí, o mais importante é investigar se o paciente obstrutivo será tratado ou não, visto que o gradiente intraventricular é dinâmico, sujeito a grande variabilidade, ainda mais quando submetido a fármacos ou estresse hemodinâmico.¹¹ Considera-se obstrutivo aquele paciente com gradiente intraventricular >30mmHg em condições basais. Eventualmente depara-se com pacientes que apresentam gradientes baixos ou mesmo ausentes, mas que são bastante

sintomáticos, especialmente durante o esforço. Nesses casos, é fundamental pesquisar o desenvolvimento de gradientes mais elevados através do ECO com esforço físico, e quando isto é confirmado e apresenta forte correlação com os sintomas implica mudanças substanciais na conduta.¹²

O primeiro passo é o tratamento farmacológico, sendo o betabloqueador (propranolol, atenolol, metoprolol) o fármaco com maior experiência nessa doença. Indicado principalmente se o paciente é obstrutivo, ele está associado à melhora dos sintomas por reduzir a frequência cardíaca e ter ação inotrópica negativa, proporcionando redução do gradiente intraventricular. Nos doentes não obstrutivos e naqueles com contraindicação ao betabloqueador, estão indicados os antagonistas de cálcio de ação central (verapamil, diltiazem). Nos casos refratários está bem documentado o benefício da disopiramida, especialmente em associação ao betabloqueador.¹³

Outras iniciativas se direcionaram para a utilização de drogas visando à tentativa de conter o processo de hipertrofia e fibrose presentes nessa doença. O serviço de cardiomiopatia do InCor documentou melhora da função diastólica avaliada por parâmetros do Doppler tecidual e dosagem do fragmento aminoterminal do pro-peptídeo natriurético tipo B num grupo de 20 pacientes com CMH não obstrutiva tratado com losartan, comparando a um grupo de características similares que não recebeu a droga, sugerindo o benefício dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II nesse modelo específico de pacientes.¹⁴

Em situações de refratariedade ao tratamento clínico, medidas mais invasivas podem ser necessárias a fim de melhorar os sintomas e reduzir o gradiente intraventricular. Serão destacados aqui o marca-passo bicameral, a alcoolização septal e a miectomia septal.

a) Marca-passo bicameral

Tem como fundamento promover ativação precoce da porção apical do VE em relação à base, reduzindo o gradiente intraventricular de forma progressiva. Estudos da década de 90 mostraram resultados bastante animadores, com redução dos sintomas e melhora de parâmetros hemodinâmicos, especialmente naqueles pacientes que se apresentaram com síncope.¹⁵ Alguns problemas decorrentes desse tratamento são: (1) o efeito placebo, bem documentado em estudo randomizado¹⁶; (2) a alta taxa de não respondedores, variando de 20% a 40% dos casos; (3) 5% a 10% acabam deteriorando clinicamente com o tempo. Estas limitações fizeram com que essa estratégia ficasse em segundo plano em relação à alcoolização e miectomia.

b) Miectomia septal

É o procedimento com maior tempo de experiência e ainda considerado o padrão-ouro entre aqueles utilizados para tratar CMH com sintomas refratários ao tratamento clínico. Consiste na ressecção parcial do septo hipertrofiado, levando à redução da obstrução dinâmica da via de saída e melhora dos sintomas, com mortalidade cirúrgica em torno de 2%. Entre as complicações que podem resultar desse procedimento destacam-se: regurgitação aórtica, bloqueio do ramo esquerdo, bloqueios atrioventriculares de alto grau e defeito do septo ventricular.

c) Alcoolização septal

Descrita pela primeira vez por Ulrich Sigwart, em 1996, vem ganhando grande espaço desde então.¹⁷ Consiste na necrose do miocárdio hipertrofiado através da injeção de álcool na artéria septal responsável pela sua irrigação. Apresenta grande eficácia na redução do gradiente e ainda tem a vantagem de ser um procedimento que pode ser repetido nos casos cuja redução não foi significativa (Figura 5). Possui resultados comparáveis à cirurgia, com mortalidade semelhante. Entre os argumentos utilizados por quem faz críticas a essa estratégia está o fato de que se produz uma cicatriz de infarto em um miocárdio sabidamente propenso a desenvolver arritmias. Entretanto, estudo recente, envolvendo 92 pacientes submetidos à alcoolização, sendo que 42 com desfibrilador já implantado (permitindo perfeita interrogação de eventos arrítmicos após o procedimento percutâneo), revelou baixa taxa anual (2,8%) de eventos arrítmicos entre aqueles pacientes com baixo risco de morte súbita, mostrando-se segura também nesse aspecto.¹⁸

Fibrilação Atrial

Intercorrência muito comum na história natural desses pacientes geralmente determina importante deterioração na qualidade de vida. A utilização de antiarrítmicos (amiodarona, sotalol) no intuito de manter ritmo sinusal nos pacientes que já apresentaram

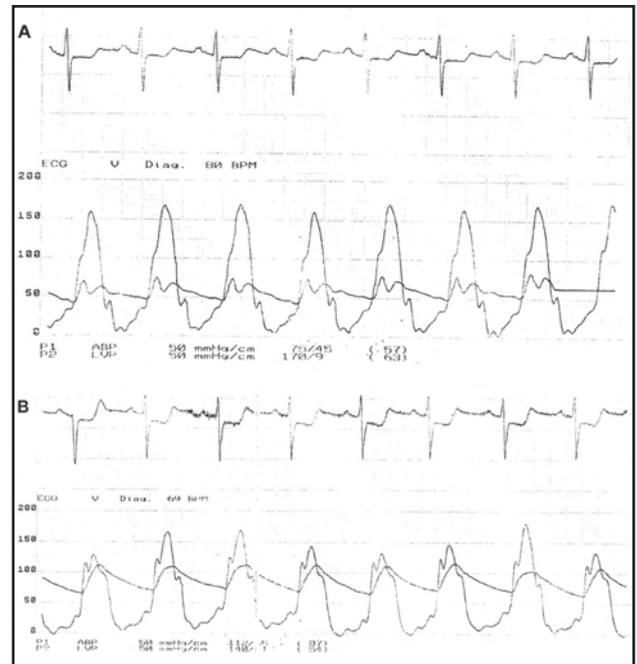


Figura 5
 Medida de gradiente intraventricular em paciente antes (A) e após alcoolização (B).

essa arritmia tem se revelado bastante frustrante. Estratégias envolvendo ablação com radiofrequência e isolamento das veias pulmonares tem obtido sucesso de até 70% em manter ritmo sinusal após um ano sem a necessidade de antiarrítmicos.¹⁹

Avaliação de Risco de Morte Súbita

Os principais fatores de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrofica já são bastante conhecidos e definidos em consensos internacionais: morte súbita abortada, taquicardia ventricular sustentada ou não sustentada documentadas, síncope inexplicada, história familiar de morte súbita, queda na PA durante o esforço, espessura de septo interventricular $\geq 30\text{mm}$ (Quadro 1).²⁰ Para aqueles pacientes considerados de alto risco, especialmente

Quadro 1
Preditores de morte súbita na cardiomiopatia hipertrofica

Maiores	Possíveis
MS abortada	FA
TVS	Isquemia miocárdica
História familiar de MS	Obstrução VSVE
Síncope inexplicada	Mutação de alto risco
Grandes espessuras septais (>30mm)	Atividade física competitiva
PA anormal ao exercício	Realce tardio na RM do coração
TVNS ao Holter	

MS=morte súbita; TVS=taquicardia ventricular sustentada; PA=pressão arterial; TVNS=taquicardia ventricular não sustentada; FA=fibrilação atrial; VSVE=via de saída do ventrículo esquerdo; RM=ressonância magnética

os que já tiveram evento documentado (morte súbita abortada e/ou taquicardia ventricular sustentada), isto é, prevenção secundária, está indicado o implante do desfibrilador (DCI).²¹ Nos casos cujo tratamento tem a finalidade de prevenção primária, a questão torna-se controversa. Recentemente, um registro multicêntrico envolvendo instituições americanas, europeias e australianas documentou benefício do implante do DCI para quem tinha pelo menos um fator de risco.²² No entanto, deve-se considerar a significativa incidência de complicações, destacando-se os choques inapropriados, que chegaram a ser relatados por alguns grupos em 23% dos pacientes que tiveram o implante desse dispositivo.²³ Assim, deve-se sempre pesar os riscos x benefícios do DCI juntamente com pacientes e familiares.

Trabalhos recentes apontam para o papel da fibrose detectada na RM do coração na estratificação de risco desses pacientes. A Figura 6 mostra o caso de um paciente masculino de 24 anos que apresentava episódios de síncope sem os fatores de risco clássicos descritos acima, onde a RM foi fundamental na correta indicação do DCI.²⁴ Destaque também tem sido dado a novas mutações, como a c.2067+1G-->A relacionada ao gen da proteína-C ligada à miosina cardíaca, identificada como tendo risco maior de morte súbita.²⁵ O estudo genético também permite estabelecer correlações de fatores de risco, como na documentação de pacientes com a mutação R92W do gen da troponina T (TNNT2), sabidamente relacionado com maior incidência de morte súbita e que apresenta incidência maior de queda da pressão arterial durante o esforço.²⁶

Outro ponto fundamental é atuar na prevenção na ausência do diagnóstico. Muitos casos de morte súbita ocorreram em indivíduos que praticavam atividade física competitiva e simplesmente desconheciam ser portadores de CMH. É relevante então destacar as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia que enfatiza a aquisição de história detalhada (principalmente antecedentes pessoais e familiares), a realização de exame físico e destaca o ECG como um elemento fundamental de triagem.²⁷

Avaliação Familiar

Deve-se recomendar em todos os parentes de primeiro grau a realização de métodos complementares (especialmente ECG e ECO), visando a identificar a doença em pacientes assintomáticos. Nesse caso, vem ganhando destaque o papel do Doppler tecidual em identificar alterações da função diastólica em indivíduos que possuem mutação, mas ainda não desenvolveram o fenótipo da hipertrofia.²⁸ A periodicidade depende da idade. Se o familiar é um

adolescente precisa ser avaliado anualmente até os 18 anos. A partir daí o intervalo pode ser a cada cinco anos.¹⁷

A utilização de testes genéticos é empregada há muito tempo nos cenários de pesquisa, sendo que alguns autores já preconizam seu emprego na prática clínica

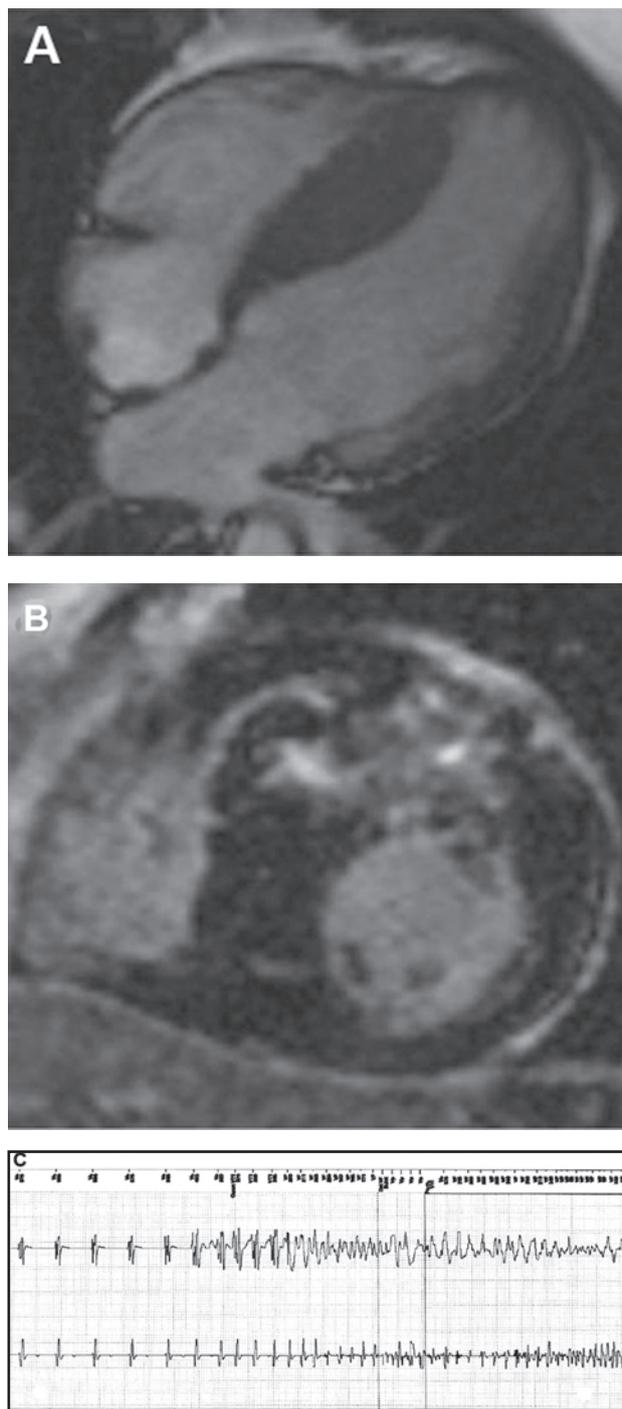


Figura 6
Ressonância magnética de cardiomiopatia hipertrófica mostrando extensa fibrose miocárdica (A e B) e fibrilação ventricular apresentada pelo paciente (C).

Fonte: Gosling et al.²⁴

com a finalidade de: (1) confirmação definitiva do diagnóstico clínico, afastando doenças que podem se manifestar com aspectos ecocardiográficos semelhantes como Doença de Fabry e Doença de Danon; (2) possibilitar melhor acompanhamento em indivíduos portadores de mutação, que ainda não manifestaram o fenótipo, especialmente nos casos em que a morte súbita é bastante frequente na família.²⁹

Outras considerações a respeito de técnicas de fertilização também merecem atenção. Recentemente foi relatado o caso de um doador de espermatozoides que não sabia ser portador da doença e transmitiu uma mutação relacionada à betamiosina de cadeia pesada para nove descendentes, gerando discussão a respeito da triagem genética da CMH nesse cenário, assim como é feito para diversas doenças infecciosas.³⁰ Entre as limitações destaca-se o fato de ser uma avaliação de alto custo e ser pouco sensível, pois só identifica 50% a 60% das mutações.

Profilaxia para Endocardite Infecciosa

Ainda que as novas diretrizes para profilaxia da endocardite não assumam a CMH como uma condição de alto risco para o seu desenvolvimento, admite-se que a escassez de informações e a impossibilidade de realizar estudos clínicos randomizados visando a gerar novas evidências não deveriam implicar mudança da prática clínica feita há anos. Sendo assim, defende-se (assim como outros autores) que os pacientes com CMH, especialmente as formas obstrutivas, devam ser submetidos à profilaxia para endocardite nos procedimentos odontológicos e cirúrgicos com maior risco de bacteremia.^{31,32}

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Vinculação Acadêmica

Este trabalho faz parte do Programa de apoio técnico às atividades de ensino, pesquisa e extensão – PROATEC.

Referências

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287:1308-320.
2. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20:1-8.
3. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation*. 1995;92:785-89.

4. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J*. 2005;149:1099-105.
5. Albanesi F^o FM. Cardiomiopatia hipertrófica. Estudo evolutivo de amostra acompanhada na cidade do Rio de Janeiro. [Tese de Livre-Docência]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 1999.
6. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1064-1075.
7. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1561-567.
8. Zenovich AG, Lesser JR, Casey SA, Maron BJ. Images in cardiovascular medicine. Hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm. *Circulation*. 2004;110:e450.
9. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:1541-549.
10. Chen CC, Chen MT, Lei MH, Hsu YC, Chung SL, Sung YJ. Assessing myocardial bridging and left ventricular configuration by 64-slice computed tomography in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy presenting with chest pain. *J Comput Assist Tomogr*. 2010;34:70-74.
11. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2009;32:397-402.
12. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94:1288-294.
13. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1251-258.
14. Araujo AQ, Arteaga E, Ianni BM, Buck PC, Rabello R, Mady C. Effect of losartan on left ventricular diastolic function in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;96:1563-567.
15. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90:2731-742.
16. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation*. 1999;99:2927-933.

17. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1995;346:211-14.
18. Noseworthy PA, Rosenberg MA, Fifer MA, Palacios IF, Lowry PA, Ruskin JN, et al. Ventricular arrhythmia following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009;104(1):128-32.
19. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, Themistoclakis S, Bonso A, Raviele A, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2006;3:275-80.
20. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. Task Force on clinical expert consensus documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. American College of Cardiology / European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-713.
21. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:365-73.
22. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298:405-12.
23. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009;95:709-14.
24. Gosling OE, Bellenger N, Spurrell P. Risk assessment with cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009;95:1843.
25. Konno T, Shimizu M, Ino H, Fujino N, Uchiyama K, Mabuchi T, et al. A novel mutation in the cardiac myosin-binding protein C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with severe ventricular hypertrophy and sudden death. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110:125-31.
26. Heradien M, Revera M, van der Merwe L, Goosen A, Corfield VA, Brink PA, et al. Abnormal blood pressure response to exercise occurs more frequently in hypertrophic cardiomyopathy patients with the R92W troponin T mutation than in those with myosin mutations. *Heart Rhythm*. 2009;6:S18-24.
27. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of cardiac rehabilitation and exercise physiology and the Working Group of myocardial and pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:516-24.
28. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation*. 2003;108:395-98.
29. Judge DP. Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy. *JAMA*. 2009;302:2471-476.
30. Maron BJ, Lesser JR, Schiller NB, Harris KM, Brown C, Rehm HL. Implications of hypertrophic cardiomyopathy transmitted by sperm donation. *JAMA*. 2009;302:1681-684.
31. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on cardiovascular disease in the young, and the Council on clinical cardiology, Council on cardiovascular surgery and anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-754.
32. Maron BJ, Lever H. In defense of antimicrobial prophylaxis for prevention of infective endocarditis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;2337-341.