

## Avaliação Diagnóstica da Cardiomiopatia Hipertrófica em Fase Clínica e Pré-Clínica

### Diagnostic Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy in its Clinical and Preclinical Phases

Beatriz Piva e Mattos, Marco Antonio Rodrigues Torres, Valéria Centeno de Freitas

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS - Brasil

### Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença de origem genética e caráter familiar, causada por mutações em genes codificantes de proteínas do sarcômero. Determina hipertrofia ventricular esquerda de grau variável, geralmente difusa, com predominante acometimento do septo interventricular. A ocorrência de formas assintomáticas com hipertrofia segmentar, de grau leve ou ausente, dificulta o diagnóstico e o rastreamento de formas familiares. A penetrância elevada costuma ser incompleta, o que faz com que 20% a 30% dos adultos carreadores de mutações gênicas não expressem o fenótipo. A suscetibilidade à morte súbita e a possibilidade de expressão tardia tornam relevante o diagnóstico em fase pré-clínica. A investigação por meio do ecocardiograma Doppler e da ressonância magnética adicionada à análise detalhada do eletrocardiograma pode contribuir nesse processo. O diagnóstico genético-molecular identifica mutações em 60% a 80% dos casos. A complexidade, a demora e o elevado custo, aliados à insuficiente avaliação das relações genótipo/fenótipo restringem sua aplicação de rotina. O aprimoramento dos métodos de imagem e a introdução de técnicas moleculares mais simplificadas devem favorecer o diagnóstico clínico e pré-clínico da cardiomiopatia hipertrófica e possibilitar a futura introdução de medidas terapêuticas que possam impedir ou retardar o desenvolvimento da doença.

### Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) caracteriza-se por hipertrofia ventricular esquerda (HVE), identificada na ausência de dilatação da câmara e de qualquer processo cardiovascular ou sistêmico capaz de produzir alterações semelhantes<sup>1</sup>. A presença de desarranjo celular, fibrose e hipertrofia do miócito favorece o desenvolvimento de disfunção diastólica, isquemia miocárdica e arritmias, fatores que constituem o substrato das manifestações clínicas determinadas pela doença<sup>2,3</sup>.

### Palavras-chave

Hipertrofia do ventrículo esquerdo, cardiomiopatia hipertrófica familiar, cardiomiopatia hipertrófica/diagnóstico.

Correspondência: Beatriz Piva e Mattos •

Rua Ramiro Barcelos, 2350/2060 - 90035-903 - Porto Alegre, RS - Brasil  
E-mail: bpmattos@cardiol.br

Artigo recebido em 26/04/07; revisado recebido em 23/11/07; aceito em 10/01/08.

A CMH representa tema de intensa e profícua investigação desde sua descrição, há mais de quatro décadas<sup>4</sup>. Constitui a afecção cardiovascular de origem genética mais prevalente, acometendo um em cada 500 indivíduos<sup>5</sup>. Apresenta caráter familiar, sendo predominante a transmissão através de herança autossômica dominante<sup>6</sup>. Mais de 400 mutações envolvendo genes que codificam proteínas do sarcômero já foram individualizadas<sup>6,7</sup> (tab. 1). Os genes mutantes da cadeia pesada da  $\beta$  miosina cardíaca e proteína C de ligação à miosina são aparentemente responsáveis por 60% a 80% dos casos<sup>6</sup>.

A marcada heterogeneidade molecular, patológica e clínica confere complexidade ao diagnóstico da CMH. Esse fundamenta-se na demonstração por meio do ecocardiograma Doppler bidimensional ou da ressonância magnética de HVE predominantemente assimétrica, associada à cavidade normal ou reduzida<sup>1-3</sup>. Formas atípicas com HVE leve, localizada ou não-detectável, costumam representar desafio, dificultando o rastreamento dos indivíduos acometidos em famílias com a doença.

A CMH constitui a principal causa de morte súbita entre jovens e atletas, vitimando, entre outros, pacientes assintomáticos, sem diagnóstico prévio ou sinais de HVE<sup>2,3</sup>. A suscetibilidade a complicações de caráter devastador, como a morte súbita, e a possibilidade de progressão a estados incapacitantes, como a

Tabela 1 - Genes sarcoméricos causadores de cardiomiopatia hipertrófica

Cadeia pesada da $\beta$ miosina	MYH7
Proteína C de ligação à miosina	MYBPC3
Troponina T	TNNT2
$\alpha$ - tropomiosina	TPM1
Cadeias leves da miosina essencial	MYL3
Cadeias leves da miosina reguladora	MYL2
Troponina I	TNNI3
$\alpha$ actina	ACTC
Titanina	TTN
Troponina C	TNNC1
Cadeia pesada da $\alpha$ miosina	MYH6
Proteína muscular LIM	CRP3
Teletonina	TCAP

insuficiência cardíaca, têm motivado a busca por indicadores capazes de identificar a doença em estágios evolutivos iniciais. A introdução do diagnóstico genético-molecular trouxe decisiva contribuição ao possibilitar a detecção de carreadores de mutações gênicas sem doença aparente. Por ser a penetrância do fenótipo incompleta, a HVE deixa de ser documentada por meio do ecocardiograma Doppler em 20% a 30% dos indivíduos adultos geneticamente acometidos<sup>6,8,9</sup>. Esses poderão evidenciar predisposição prematura à morte súbita ou exteriorizar o fenótipo em etapas tardias, como sucede, respectivamente, nas mutações da troponina T e proteína C de ligação à miosina<sup>10,11</sup>. O aprimoramento dos métodos de imagem para avaliação da função ventricular esquerda e a aplicação do diagnóstico genético-molecular em maior escala deverão contribuir sensivelmente para a identificação da doença em fase clínica e pré-clínica.

### Características clínicas

A CMH afeta ambos os sexos, ocorrendo em distintos grupos raciais e múltiplas áreas geográficas<sup>3</sup>. Expressa-se comumente na adolescência, embora a exteriorização clínica possa ser mais precoce ou tardia, após a quinta década<sup>12</sup>. A HVE desenvolve-se habitualmente entre os 13 e os 17 anos, em carreadores de mutações gênicas para a doença. O quadro morfológico costuma completar-se aos 18 anos, não ocorrendo geralmente progressão da hipertrofia após essa idade<sup>13</sup>. Idosos representam 25% dos casos, dos quais 40% a 50% exibem formas obstrutivas<sup>14</sup>.

A HVE pode, ocasionalmente, ser evidenciada em neonatos e durante a infância. Em lactentes, associa-se a insuficiência cardíaca e mortalidade elevada<sup>14</sup>. O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido em relação a síndromes neuromusculares e metabólicas que podem simular a CMH, como a ataxia de Friedreich, as miopatias mitocondriais, as expressões incompletas das síndromes de Noonan e LEOPARD e os recém-nascidos de mães diabéticas<sup>3</sup>. Em famílias com a doença, é possível identificar crianças com idade entre quatro e 12 anos com espessuras parietais do ventrículo esquerdo (VE) aumentadas. Podem corresponder ou não a formas malignas, com maior potencial evolutivo e propensão precoce a morte súbita<sup>12</sup>.

Na CMH, a penetrância do fenótipo costuma ser elevada, mas é idade e gene-dependente<sup>6</sup>. O desenvolvimento de HVE pode ser observado em adultos carreadores do gene mutante, entre 30 e 60 anos<sup>11,15</sup>. A ocorrência de sintomas e de obstrução da via de saída do VE não é freqüente entre esses indivíduos<sup>12</sup>. O significado prognóstico dessas condições não é ainda bem conhecido, embora assinalada a suscetibilidade a morte súbita e evolução para insuficiência cardíaca<sup>11,12</sup>.

O diagnóstico da CMH é suspeitado pelo surgimento de sintomas, detecção de sopros cardíacos e anomalias eletrocardiográficas ou, ainda, mediante avaliação de famílias acometidas. O caráter familiar é identificado em ao menos 50% dos casos<sup>2,6</sup>. Os critérios aplicados para o diagnóstico em fase clínica das formas com e sem componente familiar são superponíveis. A ausência de história familiar não exclui processo genético. É atribuída à penetrância incompleta do fenótipo e à ocorrência de mutações *de novo*, as quais

poderão ser transmitidas a descendentes<sup>12,16</sup>. Alterações mínimas registradas ao eletrocardiograma e em métodos de imagem são adotadas como critério para o diagnóstico pré-clínico de adultos com formas familiares (tab. 2)<sup>8</sup>.

A maior parte dos pacientes exibe poucos sintomas ou é verdadeiramente assintomática. Outros apresentam grave limitação e evoluem para insuficiência cardíaca ou desenvolvem morte prematura. A morte súbita constitui a forma de óbito em 50% a 70% dos casos. Acomete predominantemente adolescentes e adultos com menos de 35 anos, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária<sup>17</sup>. A incidência anual é de aproximadamente 1% em adultos<sup>18</sup> e 4% em crianças<sup>19</sup>. O desarranjo celular e a fibrose reparativa adicionados à presença de obstrução da via de saída do VE, doença da microcirculação e exercício físico produzem instabilidade eletrofisiológica e favorecem a gênese de arritmias fatais, de caráter primário ou secundário à isquemia miocárdica<sup>2,14,20</sup>. Em jovens e nas mutações do gene da troponina T, com maior predisposição à morte súbita prematura, o desarranjo celular e a isquemia miocárdica são postulados como fatores determinantes do desenvolvimento de arritmias<sup>10</sup>. Em mutações de outros genes, o grau de fibrose é relacionado ao registro de taquicardia ventricular não-sustentada e constitui importante substrato arritmogênico<sup>10,21</sup>.

### Eletrocardiograma

O eletrocardiograma é anormal em 75% a 95% dos casos<sup>14</sup>. Altera-se precocemente, antes mesmo da adolescência, fase em que o ecocardiograma Doppler costuma ser normal<sup>22</sup>. Anomalias eletrocardiográficas também são evidenciáveis, antecedendo o surgimento de HVE nas formas tardias do adulto<sup>15</sup>. São considerados critérios eletrocardiográficos maiores para o diagnóstico: sobrecarga ventricular esquerda, registro de ondas Q profundas > 40 ms na parede ínfero-lateral do VE e inversão da onda T  $\geq 3$  mm em V3 a V6, D1 e AVL e  $\geq 5$  mm em D2, D3 e AVF<sup>8</sup>. Ondas T negativas gigantes em derivações precordiais são típicas de formas apicais. Sobrecarga ventricular esquerda incide em

**Tabela 2 - Diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica em fase pré-clínica: alterações evidenciadas em adultos com formas familiares**

Eletrocardiograma	SVE, ondas Q profundas > 40 ms, distúrbios de condução intraventricular, inversão de onda T, alterações mínimas RV, ondas S profundas em V2 <sup>8</sup>
Ecocardiograma Doppler	Espessura parietal do VE = 12 mm no septo anterior ou parede posterior e/ou = 14 mm no septo posterior ou parede livre associada a moderado MASVM ou redundância de folhetos <sup>8</sup> .
Doppler tissular <i>strain/strain rate</i>	Redução da velocidade sistólica e da velocidade diastólica precoce do VE <sup>42-44</sup> Decréscimo do <i>strain</i> do VE <sup>46</sup>
Ressonância magnética	Anomalias estruturais segmentares do miocárdio do VE, fibrose focal em áreas com hipertrofia segmentar <sup>57,60</sup>
Diagnóstico genético-molecular	Mutações gênicas causadoras da doença

SVE - sobrecarga ventricular esquerda; RV - repolarização ventricular; VE - ventrículo esquerdo; MASVM - movimento anterior sistólico valva mitral.

## Artigo de Revisão

cerca de 50% dos casos<sup>22</sup>. Não é observada relação entre a localização e a distribuição da hipertrofia e o padrão eletrocardiográfico, assim como a presença de ondas Q patológicas não expressa a espessura septal<sup>22</sup>. Empastamento inicial do QRS associado a PR curto pode não indicar síndrome de Wolff-Parkinson-White<sup>3</sup>.

O eletrocardiograma é considerado de valia para o rastreamento de portadores assintomáticos da doença com ecocardiograma normal em famílias acometidas<sup>15</sup>. Alterações eletrocardiográficas são evidenciáveis em 20% a 50% desses casos e devem ser convenientemente valorizadas, sobretudo na pré-adolescência<sup>8,15</sup>. A avaliação de carregadores de mutações gênicas para a CMH, os quais não apresentam HVE no ecocardiograma Doppler convencional, demonstra que o registro de uma única manifestação eletrocardiográfica considerada critério maior deve ser interpretada como diagnóstica, em razão de sua reduzida prevalência na população normal<sup>8</sup>. Ao contrário, critérios eletrocardiográficos menores, tais como distúrbio de condução intraventricular, alterações mínimas da repolarização ventricular e ondas S profundas em V2, devem ser valorizados com a ressalva de que podem, ocasionalmente, incidir na ausência de cardiopatia<sup>8</sup>.

A avaliação por Holter revela distúrbios do ritmo em aproximadamente 90% dos adultos portadores da doença<sup>2</sup>. Extra-sístoles ventriculares e taquicardia ventricular não-sustentada são observadas em 20% a 30% dos casos<sup>23,24</sup>. Bradíarritmias, taquicardias supraventriculares e fibrilação atrial podem preceder o registro de taquicardia ventricular<sup>2</sup>. Episódios de caráter mais repetitivo e prolongado de taquicardia ventricular não-sustentada predispoem à fibrilação ventricular, particularmente antes dos 30 anos<sup>25</sup>. Arritmias ventriculares são raras na infância, adolescência e entre adultos jovens, mas quando presentes, teriam valor preditivo positivo mais elevado para o desenvolvimento de morte súbita<sup>26</sup>. Taquicardia ventricular sustentada pode indicar associação com aneurismas apicais do VE ou cardiopatia isquêmica<sup>3</sup>.

### Ecocardiograma Doppler

O ecocardiograma Doppler tem papel decisivo no diagnóstico da CMH ao possibilitar a identificação das principais anomalias estruturais e funcionais características da doença e a marcada diversidade fenotípica. A HVE varia de leve a grave e de localizada a difusa. Não há padrão morfológico verdadeiramente típico, embora as formas assimétricas com predominante envolvimento do septo interventricular e hipertrofia difusa sejam as mais frequentes<sup>14</sup>. Formas concêntricas representariam 1% a 5% dos casos<sup>27,28</sup>. Em casos menos típicos, a hipertrofia assume outras localizações, restringindo-se a um só segmento ventricular, tal como a face posterior do septo, a parede livre ântero-lateral e posterior, ou ainda, às regiões apicais do VE<sup>27</sup>.

O padrão e a extensão da HVE guardam relação inversa com a faixa etária, mas não se associam a gênero e classe funcional<sup>14</sup>. Adolescentes e adultos jovens costumam demonstrar extrema hipertrofia, com espessuras parietais máximas do VE  $\geq 30$  mm, característica a qual predisporia à morte súbita<sup>29</sup>. Medidas entre 15 e 30 mm são habituais, configurando distintos graus de acometimento miocárdico<sup>14</sup>.

Espessuras limítrofes  $\leq 15$  mm denotam processo incipiente e devem ser distinguidas de estados fisiológicos, como a hipertrofia do atleta<sup>2,9,14</sup>.

Admite-se que qualquer medida possa ser identificada na presença do gene mutante, incluindo aquelas consideradas normais<sup>1,8,12</sup>. Em consequência, o rastreamento da doença em famílias acometidas, baseado na determinação das espessuras parietais máximas do VE, evidencia indubitável limitação, particularmente na infância e na pré-adolescência. Em investigação recente, escore ecocardiográfico calculado pela soma das espessuras parietais em quatro segmentos distintos do VE demonstrou maior acurácia diagnóstica, sobretudo entre os mais jovens<sup>30</sup>. Espessuras parietais do VE de 12 mm no septo anterior ou parede posterior ou de 14 mm no septo posterior ou parede livre são consideradas critério para o diagnóstico pré-clínico das formas familiares do adulto, quando associadas a moderado movimento anterior sistólico da valva mitral ou redundância de folhetos<sup>8</sup>.

Há potencial relação entre o grau de HVE e o gene responsável. Mutações da cadeia pesada da  $\beta$  miosina cardíaca associam-se à doença grave e difusa<sup>31</sup>. Nas mutações da troponina T, a hipertrofia costuma ser leve ou ausente<sup>10</sup>. As formas causadas pelo gene codificante da proteína C de ligação à miosina expressam-se por espessuras parietais normais do VE em faixa etária mais precoce<sup>11</sup>.

O ecocardiograma Doppler propicia a distinção entre formas obstrutivas e não-obstrutivas. A obstrução envolve com maior frequência a via de saída do VE, resultando do contato do folheto anterior ou posterior da valva mitral com as porções basais do septo interventricular<sup>3,14</sup>. Deformidades associadas da valva mitral podem contribuir para a geração de gradiente subaórtico. Em 45% dos casos com obstrução, o folheto anterior da valva mitral mostra-se alongado ou com inserção anômala, diretamente no músculo papilar<sup>27</sup>. O movimento anterior sistólico da valva mitral, em parte atribuído ao efeito Venturi, pode determinar insuficiência valvular com jato regurgitante posterior<sup>14</sup>. Em menor número de casos, há obstrução médio-ventricular por excessiva hipertrofia e mal-alinhamento de músculos papilares<sup>27</sup>.

O grau de obstrução, avaliado por meio do Doppler contínuo, tem caráter dinâmico, mostrando-se lábil e variável ante diversos estímulos e em verificações seriadas. O gradiente sofre alterações espontâneas num mesmo indivíduo e é influenciado pelo volume intravascular, contratilidade e pós-carga<sup>2,32</sup>. As manobras provocativas carecem de normatização e incluem Valsalva, inalação de nitrito de amilo, potencialização pós-extra-sistólica, infusão de dobutamina e exercício<sup>2,28</sup>. Estudo recente, em que pacientes sem obstrução subaórtica em repouso foram avaliados por meio de ecocardiograma Doppler com exercício, demonstrou que formas obstrutivas são predominantes e correspondem a 70% dos casos<sup>33</sup>. A presença de obstrução da via de saída do VE é considerada preditor independente de evolução à insuficiência cardíaca. A probabilidade de morte por CMH, insuficiência cardíaca ou acidente vascular encefálico é maior nesses casos<sup>32</sup>. Embora a obstrução da via de saída do VE tenha sido associada a elevado risco de morte súbita<sup>34</sup>, sua identificação como fator predisponente não se encontra plenamente definida<sup>32</sup>.

A avaliação convencional da função sistólica global do VE, baseada na estimativa da fração de ejeção, revela valores normais ou elevados<sup>3,28</sup>. Não exclui disfunção contrátil, mais bem documentada pelo Doppler tissular e *strain/strain rate*. Aumento dos diâmetros ventriculares com decréscimo da fração de ejeção e redução das espessuras parietais é evidenciado em 5% a 10% dos pacientes que atingem a maturidade<sup>13,35</sup>. O enchimento diastólico, analisado pelo Doppler transmitral, demonstra relaxamento anormal do VE, embora quadros restritivos ou padrão pseudonormal sejam também registrados<sup>3</sup>.

### Doppler tissular

O ecocardiograma com Doppler tissular é capaz de evidenciar alterações mínimas da função ventricular esquerda que transcendem as informações disponibilizadas pela ecocardiografia Doppler convencional<sup>28,36</sup>. Em pacientes com doença manifesta, é possível identificar comprometimento da função ventricular esquerda, com velocidades sistólicas (S) inferiores as obtidas em controles normais<sup>37</sup>. Disfunção diastólica longitudinal é observada por meio de retardo e diminuição das velocidades precoces (E') e tardias (A), prolongamento da desaceleração regional e de relaxamento isovolumétrico<sup>38</sup>. A relação E mitral/E' anular, capaz de expressar a elevação das pressões de enchimento do VE, é preditora do grau de tolerância ao exercício<sup>39</sup>. É verificada correlação entre o E' septal, classe funcional e níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo B<sup>40</sup>.

O Doppler tissular possibilita detectar alterações indicativas de assincronia intraventricular esquerda. O índice que avalia o retardo sistólico intraventricular, quando prolongado, denotaria predisposição à taquicardia ventricular<sup>41</sup>.

O Doppler tissular pode ser aplicado no diagnóstico diferencial com a hipertrofia do atleta. Velocidades sistólicas e diastólicas heterogêneas e reduzidas com assincronia de contração não são evidenciadas em estados fisiológicos, nos quais a função do VE é normal ou supranormal<sup>36</sup>.

O método contribui, igualmente, para a identificação de formas pré-clínicas<sup>42-44</sup>. Foi demonstrada redução das velocidades sistólica (S) e diastólica precoce (E') em portadores de mutações gênicas sem HVE em relação a controles normais pareados por idade<sup>42</sup>. O subsequente desenvolvimento de HVE em ecocardiogramas seriados demonstra a capacidade do Doppler tissular em identificar indivíduos geneticamente acometidos com maior propensão a expressar o fenótipo<sup>45</sup>. Ainda que os resultados obtidos sejam promissores, o verdadeiro papel do Doppler tissular como preditor do desenvolvimento de HVE somente será possível definir por meio de análises sistemáticas abrangendo maior número de famílias. Assim como a doença pode não se exteriorizar tardiamente em razão da penetrância incompleta, alterações mínimas da função ventricular esquerda podem não ser detectadas pelo Doppler tissular<sup>28</sup>.

### Strain e strain rate

Técnicas ecocardiográficas mais sensíveis para caracterização da estrutura e função do VE compreendem a medida da

extensão e da velocidade de deformação segmentar do miocárdio, por meio do *strain* e do *strain rate*<sup>46</sup>. A medida do *strain* médio-septal longitudinal mostra redução em portadores de CMH, o mesmo sucedendo nas porções basais do septo e na parede médio-lateral em relação a controles normais<sup>47</sup>. A análise do *strain* por meio de imagens bidimensionais demonstra decréscimo de todos os seus componentes, longitudinal, radial, circunferencial e transversal<sup>48</sup>.

A determinação do *strain/strain rate* teria potencial aplicação no diagnóstico de disfunção ventricular esquerda em portadores da doença e em portadores de mutações gênicas, fenótipo-negativos<sup>46</sup>. Sua contribuição para a detecção da CMH em fase pré-clínica requer avaliação complementar em maior escala.

### Ressonância magnética

A ressonância magnética possibilita avaliar a morfologia e o desempenho do VE, incluindo a determinação da massa e dos volumes ventriculares e a análise da função diastólica e sistólica global e regional. A dinâmica de fluxo na via de saída do VE e o grau de insuficiência mitral podem ser, igualmente, aferidos por meio do método<sup>28,49</sup>.

A ressonância magnética contribui para a análise do padrão e extensão da hipertrofia miocárdica, especialmente em casos com envolvimento restrito a um só segmento do VE<sup>50-52</sup>. Nas formas com hipertrofia apical do VE, mostra nítida superioridade em relação ao ecocardiograma Doppler<sup>53</sup>. O mesmo acontece em casos com hipertrofia localizada da parede livre ântero-lateral do VE, em que o ultra-som costuma revelar menor acurácia diagnóstica<sup>51</sup>. Na avaliação de portadores de HVE maciça, observa-se maior resolução da ressonância magnética na determinação das espessuras parietais máximas em confronto com o ecocardiograma Doppler<sup>51</sup>. Embora apresente inequívoca contribuição na identificação das variantes fenotípicas da CMH, a ressonância magnética não substitui o ecocardiograma Doppler na avaliação morfológica de todos os pacientes com CMH<sup>49,51</sup>.

A ressonância magnética permite estabelecer o diagnóstico diferencial com a hipertrofia do atleta mediante a determinação de índice geométrico calculado pela relação entre a espessura parietal máxima do VE e o respectivo índice do volume diastólico final<sup>54</sup>. Mostra-se também útil na diferenciação de formas concêntricas com doenças infiltrativas do miocárdio, como a amiloidose cardíaca, a qual comparativamente evidencia maior espessamento do septo interatrial e da parede livre do átrio direito e ventrículo direito<sup>55</sup>.

A ressonância magnética avalia a função segmentar do VE pela determinação do espessamento sistólico e do *strain* circunferencial. Redução do encurtamento circunferencial associada a padrão anormal de *strain* é observada em segmentos hipertróficos<sup>28</sup>. A função diastólica do VE analisada pela ressonância magnética de contraste poderá ser aplicada na avaliação da CMH, mas requer estudos adicionais.

A ressonância magnética com gadolínio possibilita a análise do substrato histopatológico característico da doença. Evidencia realce tardio em aproximadamente 80% dos casos, envolvendo de 0 a 48% da massa miocárdica com distintos padrões de distribuição<sup>56,57</sup>. Guarda relação direta com áreas

de fibrose reparativa, em que o colágeno é componente predominante<sup>58</sup>. São descritos dois padrões de distribuição: difuso e confluyente<sup>56</sup>. O registro de realce tardio tem valor prognóstico na CMH. Sua extensão relaciona-se a maior predisposição a morte súbita e dilatação ventricular esquerda progressiva. O padrão difuso, mais do que o confluyente, associa-se à presença de dois ou mais fatores de risco para morte súbita<sup>56</sup>. Quando multifocal, correlaciona-se com maior grau de fibrose e fração de ejeção mais reduzida<sup>59</sup>. Áreas de realce tardio não são detectadas em portadores de mutações gênicas sem o fenótipo, sugerindo que a fibrose somente se estabeleça após o surgimento de HVE<sup>57</sup>. Na avaliação de indivíduos fenótipo negativos, evidencia-se em 81% dos casos, imagens compatíveis com anomalias estruturais, de aspecto triangular, caráter profundo e aspecto brilhante, localizadas nos segmentos basal e médio da parede ínfero-septal do VE<sup>60</sup>. Foi observada redução na profundidade dessas imagens, com o aumento das espessuras parietais, o que poderia explicar a ausência de descrição correspondente em estudos histopatológicos, usualmente restritos a formas com expressão fenotípica completa. A ressonância magnética com gadolínio facilitaria o diagnóstico diferencial com a doença de Fabry, equivalente a 4% dos casos diagnosticados como CMH<sup>61</sup>.

A ressonância magnética nuclear com espectroscopia utilizando <sup>31</sup>P seria potencialmente aplicável no diagnóstico pré-clínico da CMH. A relação fosfocreatina cardíaca/ATP, capaz de expressar anomalias do metabolismo miocárdico, mostra redução de 30% em pacientes com CMH, sendo também documentada na ausência de HVE, ainda que com superposição de resultados em relação a grupo controle normal<sup>62</sup>.

### Biópsia endomiocárdica

A biópsia endomiocárdica é aplicável com o objetivo de identificar o substrato histopatológico cujo caráter menos específico e a distribuição focal limitam a utilização do método na investigação de rotina da CMH. Mais recentemente, estudos baseados em necrópsia ou em corações explantados analisaram a inter-relação entre os diversos componentes histopatológicos e a sua respectiva associação com desfechos clínicos<sup>10,21,63,64</sup>.

A biópsia endomiocárdica evidencia por meio da microscopia óptica hipertrofia celular e fibrose em grau variável. À microscopia eletrônica, as alterações são geralmente inespecíficas<sup>65</sup>. O desarranjo celular, por sua mais profunda localização no septo interventricular, com frequência situa-se em área fora do alcance do bióptomo<sup>65</sup>. Ocupa em média 30% da parede ventricular esquerda<sup>14</sup>. Não é patognomônico, incidindo de forma localizada em corações normais ou em cardiopatias congênitas. Sua extensão é inversamente proporcional à idade<sup>63</sup>. Não se associa a padrões específicos de HVE, mas é mais difuso na vigência de espessuras parietais máximas ≤ 20 mm, função sistólica preservada e em jovens com morte súbita prematura<sup>21,63</sup>.

A fibrose intersticial ou reparativa pode ser focal ou ocupar áreas extensas do miocárdio. Apresenta relação direta com a faixa etária, espessuras parietais máximas do VE e presença de dilatação da câmara<sup>63</sup>. É evidenciada em maior grau em pacientes que evoluem para morte súbita em faixa etária

mais avançada<sup>21</sup>.

O comprometimento da microcirculação caracteriza-se por espessamento parietal por hiperplasia miointimal e conseqüente redução do lúmen das pequenas artérias intramurais, sendo mais acentuado no septo interventricular<sup>65</sup>. Estaria implicado no desenvolvimento de fibrose reparativa e na evolução à forma dilatada<sup>14</sup>. É achado precoce, incidindo mesmo nos muito jovens<sup>63</sup>.

A biópsia endomiocárdica pode ser aplicada para o diagnóstico diferencial com HVE de outra etiologia, tumores do septo interventricular e afecções infiltrativas, como a amiloidose cardíaca. Processos infiltrativos do miocárdio podem ser clinicamente indistinguíveis da CMH, como a doença de Pompe, que afeta crianças<sup>1</sup>. Na doença de Fabry, distúrbio recessivo lisossômico ligado ao cromossoma X, potencialmente curável, a deficiência de  $\alpha$ -galactosidase A associa-se à deposição miocárdica de glicosfingolípides em homens em faixa etária tardia<sup>66</sup>. Mutações em genes relacionados ao metabolismo celular, recentemente descritas, mimetizam as formas familiares da CMH. O gene mutante da subunidade reguladora  $\gamma^2$  da proteinoquinase AMP-ativada (PRKAG2) dá origem à doença de armazenamento em que a síndrome de Wolff-Parkinson-White e a doença precoce do sistema de condução aliam-se à pseudo-hipertrofia ventricular esquerda em grau variável<sup>67</sup>. Mutações da proteína-2 associada à membrana lisossômica (LAMP-2) resultam na doença de Danon com pseudo-hipertrofia miocárdica maciça acompanhada por síndrome de Wolff-Parkinson-White<sup>68</sup>. Em ambas, a análise histopatológica revela ausência de desarranjo celular e presença de vacúolos contendo glicogênio.

### Avaliação eletrofisiológica

A contribuição do estudo eletrofisiológico com estimulação ventricular programada para avaliação do substrato arritmogênico da CMH não se encontra ainda definida. Embora alguma relação entre indutibilidade e prognóstico tenha sido demonstrada, a acurácia preditiva é discutível<sup>2,14,20</sup>. Seria aplicável em pacientes com síncope inexplicada<sup>2</sup>. O eletrocardiograma de alta resolução apresenta igualmente reduzida acurácia preditiva<sup>20</sup>. A alternância da onda T tem sido considerada preditora do desenvolvimento de arritmias ventriculares e morte súbita. Sua contribuição para estratificação de risco na CMH é possivelmente limitada, necessitando avaliação complementar<sup>69</sup>.

### Diagnóstico genético-molecular

A análise do DNA constitui o método mais definitivo para a identificação da CMH em fase clínica e pré-clínica. O substrato molecular heterogêneo, representado por centenas de mutações em múltiplos genes, confere complexidade ao diagnóstico genético e limita sua aplicação clínica de rotina. A marcada heterogeneidade alélica aliada à baixa prevalência individual das mutações dificulta a avaliação das relações genótipo/fenótipo. Há considerável variação da expressão fenotípica inter e intrafamiliar, atribuída à ação de agentes modificantes, ambientais ou genéticos, e à possibilidade de incidir mais de uma mutação em um ou mais genes<sup>6,16</sup>.

O diagnóstico genético-molecular tem aplicação decisiva na avaliação de formas familiares, particularmente naquelas com história de morte súbita ou expressão clínica tardia<sup>2,6,7</sup>. Possibilita a precoce liberação dos membros verdadeiramente normais e o seguimento clínico dos carreadores de mutações sem doença aparente. Estudos prospectivos fazem-se ainda necessários com o objetivo de elucidar se esses indivíduos irão necessariamente expressar o fenótipo. O diagnóstico pré-clínico pode apresentar conseqüências psicológicas adversas, particularmente em crianças e adolescentes. Nesse contexto, o aconselhamento genético multidisciplinar é considerado essencial.

O diagnóstico genético-molecular permite diferenciar outras formas de HVE e fenocópias, constituídas por doenças metabólicas de armazenamento clinicamente indistinguíveis da verdadeira CMH<sup>66-68</sup>.

A descrição de mutações malignas fundamenta a aplicação da análise gênica na estratificação de risco para morte súbita. Estudos iniciais baseados na avaliação de grandes *pedigrees*, relacionam aos genes mutantes, determinados fenótipos e individualizam mutações de bom e mau prognóstico<sup>7,10,11</sup>. Investigações mais recentes estabeleceram novas observações sobre o perfil clínico-genético da CMH, revelando fenótipos menos específicos e menor prevalência de mutações malignas<sup>31,70,71</sup>. Para fins de avaliação prognóstica, é ainda necessário ampliar a análise das relações genótipo/fenótipo, incluindo famílias mais numerosas, não-relacionadas e com maior número de indivíduos acometidos<sup>7,20</sup>.

O custo elevado e a demora na obtenção de resultados têm restringido o diagnóstico genético-molecular a centros de pesquisa. Por meio de *SSCP*, é possível o mapeamento de mutações em 60% a 80% dos casos<sup>6</sup>. A introdução de testes automatizados com seqüenciamento direto do DNA favorece

a sua utilização em escala clínica, ao possibilitar o rastreamento de até oito genes sarcoméricos de forma mais rápida, mas ainda onerosa<sup>7,12</sup>. Há possibilidade de falso-negativos pela ocorrência de mutações em genes não avaliados.

O diagnóstico genético-molecular deverá favorecer a implementação de medidas que possam impedir ou retardar a evolução da doença, entre as quais a terapia gênica. A pluralidade dos distúrbios estruturais e funcionais envolvendo as proteínas contráteis tem dificultado a introdução de terapêutica efetiva com esse objetivo.

## Conclusão

A CMH constitui doença cujo substrato genético-molecular heterogêneo e marcada diversidade fenotípica conferem complexidade ao diagnóstico em fase clínica e pré-clínica. Métodos de imagem mais resolutivos e a assimilação à prática clínica de técnicas moleculares acessíveis deverão favorecer o diagnóstico precoce e a futura adoção de medidas capazes de interferir com o desenvolvimento de HVE e a evolução a morte súbita.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. American Heart Association Scientific Statement. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation*. 2006; 113 (14): 1807-16.
2. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson G, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1965-90.
3. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004; 363: 1881-91.
4. Teare D. Assymetrical hypertrophy of the heart. *Br Heart J*. 1958; 20: 1-8.
5. Maron BJ, Gardner JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DF. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation*. 1995; 92: 785-9.
6. Richard P, Villard E, Charron P, Isnard R. The genetic bases of cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: A79-89.
7. Ashrafian H, Watkins H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutics implications. *Cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype*. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1251-64.
8. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komadja M. Experience of clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adults members of affected families. *Heart*. 1997; 77: 130-2.
9. Hagège AA, Dubourg O, Desnos M, Mirochnik R, Isnard G, Bonne G, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 1998; 19: 490-9.
10. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation*. 2001; 104: 1308-4.
11. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, Soper MK, Wright GB, Seidman JG, et al. Development of ventricular hypertrophy in adults with hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 315-21.
12. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2125-32.
13. Spirito P, Maron BJ. Absence of progression of left ventricular hypertrophy in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 9: 1013-7.
14. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy - a systematic review. *JAMA*. 2002;

## Artigo de Revisão

- 287: 1308-20.
15. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, et al. . Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation*. 1997; 96: 214-9.
  16. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathies: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001; 54: 557-67.
  17. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral based patient population. *Circulation*. 2000; 102: 858-64.
  18. 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.
  19. McKenna WJ, Deanfield J, Faruqi A, England D, Oakley C, Goodwin JF. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age, clinical, electrocardiographic, and haemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981; 47: 532-8.
  20. Mattos BP. Estratificação de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica: bases genéticas e clínicas. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: 391-9.
  21. Varnava A, Elliott PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 275-9.
  22. Maron BJ. The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited. *Ann Noninvas Electrocardiol*. 2001; 6: 277-9.
  23. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 697-704.
  24. Medeiros PT, Martinelli F<sup>o</sup> N, Arteaga E, Costa R, Siqueira S, Mady C, et al. Cardiomiopatia hipertrófica: importância dos eventos arritmicos em pacientes com risco de morte súbita. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: 649-57.
  25. Montserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 873-9.
  26. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification and prevention of sudden death. *Heart*. 2002; 87: 169-76.
  27. Klues HGL, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1699-708.
  28. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Non-invasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2410-22.
  29. Maron BJ, Piccinimmo M, Casey SA, Bernabo P, Spirito P. Relation of extreme left ventricular hypertrophy with survival to advanced age in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 882-8.
  30. Forissier JF, Charron P, Tezenas du Montcel S, Hagege A, Isnard R, Carrier L, et al. Diagnostic accuracy of a 2 D left ventricle hypertrophy score for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1882-6.
  31. Van Driest SL, Jarger MA, Ommen SR, Will ML, Gersh BJ, Tajik AJ, et al. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 602-10.
  32. Maron BJ, Olivetto I, Maron MS. The dilemma of left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: do patients with gradients really deserve prophylactic defibrillators? *Eur Heart J*. 2006; 27: 1895-7.
  33. Maron BJ, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006; 114: 2232-9.
  34. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1933-41.
  35. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2005; 91: 920-5.
  36. Rajiv C, Vinereanu D, Fraser AG. Tissue Doppler imaging for the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19: 430-6.
  37. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 53-8.
  38. Severino S, Caso P, Galderisi M, De Simone L, Petrocelli A, de Divitiis O, et al. Use of pulsed tissue imaging to assess regional left ventricular diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 1394-8.
  39. Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, McKenna WJ. Left ventricular diastolic function assessing using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart*. 2002; 87:247-51.
  40. Karia DH, Harris KM, Zenovich AG, Maron BJ. Tissue Doppler image predicts NYHA functional class and plasma BNP levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (Suppl A): 1167.
  41. D'Andrea A, Caso P, Severino S, Cuomo S, Capozzi G, Calabrio P, et al. Prognostic value of intra left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1311-8.
  42. Nagueh S, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*. 2001; 104: 128-30.
  43. Ho C, Sweiter NK, McDonough B, Maron BJ, Casey SA, Seidman JG, et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002; 105: 2992-7.
  44. Cardim N, Perrot A, Ferreira T, Pereira A, Osterziel KJ, Reis RP, et al. Usefulness of Doppler myocardial imaging for identification of mutation carriers of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 128-32.
  45. Nagueh S, 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: 395-8.
  46. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1313-27.
  47. Yang H, Sum JP, Lever HM, Popovic ZB, Drinko JK, Greenberg NL, et al. Use of strain imaging in detecting segmental dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16: 233-9.
  48. Serrí K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1175-81.
  49. Pennell DJ, Sechten UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Working group of cardiovascular magnetic resonance of the European Society of Cardiology. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1940-65.
  50. Budoff MJ, Cohen MC, Garcia MJ, Hodgson JM, Hundley WG, Lima JA. American Heart Association clinical competence statement on cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 383-402.
  51. Rickers C, Wilke N, Jarosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005; 112: 855-66.
  52. Shiozaki AA, Kim RJ, Parga JR, Tassi EM, Arteaga E, Rochitte CE. Ressonância magnética cardiovascular na cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88: 243-8.
  53. Moon JCC, Fisher NG, McKenna WJ, Penell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart*. 2004; 90: 645-9.

54. Petersen SE, Selvanayagam JB, Francis JM, Myerson SG, Wilsmann F, Robson MD. Differentiation of athlete's heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005; 7: 551-8.
55. Fattori R, Rocchi G, Celetti F, Bertaccini P, Rapezzi C, Gavelli G. Contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of cardiac amyloidosis and symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1998; 136: 824-30.
56. Moon JCC, McKenna WJ, McKrohon JA, Elliott PM, Penell DJ. Toward risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1561-7.
57. Moon JCC, Mogensen J, Elliott PM, Smith GC, Elkington AG, Prasad SK, et al. Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I. *Heart*. 2005; 91: 1036-40.
58. Moon JC, Reed E, Sheppard MA, Elkington AG, Ho SY, Burke M, et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2260-4.
59. Shiozaki AA, Santos TS, Arteaga E, Parga JR, Avila LF, Mady C, et al. The amount and pattern of myocardial fibrosis correlate to left ventricular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy patients by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (Suppl A): 118A.
60. Germans T, Wilde AAM, Dijkmans PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, et al. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall tested by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2518-23.
61. Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Metha A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease: evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003; 24: 2151-5.
62. Crilly JG, Boehm EA, Blair E, Rajagopalan B, Blamire AM, Styles P, et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1776-82.
63. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation between disarray, fibrosis and small vessel disease. *Heart*. 2000; 84: 476-82.
64. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathological incidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol*. 2000; 31: 988-98.
65. Hauck AD, Edwards WD. Histopathologic examination of tissue obtained by endomyocardial biopsy. In: Fowles RE. *Cardiac biopsy*. Mount Kisco: Futura Publishing CO; 1992. p. 95-153.
66. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002; 105: 1407-11.
67. Murphy RT, Mogensen J, McGerry K, Bahl A, Evans A, Osman E, et al. Adenosine-monophosphate-activated-protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 922-30.
68. Charron P, Villard P, Sebillon P, Laforêt P, Maisonneuve T, Duboscq-Bidot L, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart*. 2004; 90: 842-6.
69. Cuoco FA, Colley BJ, Spencer WH, Burke SW, Sayar SN, Kusmirek SL. Microvolt-T-wave alternans does not predict appropriate implantable defibrillator discharges or correlate with traditional risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (Suppl A): 30A.
70. Tirone A, Arteaga E, Pereira Barreto AC, Krieger JE, Buck PC, Ianni BM, et al. Pesquisa de marcadores para os genes da cadeia pesada do  $\beta$  miosina cardíaca e da proteína C de ligação à miosina em familiares de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84: 467-72.
71. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik J, Gersh BJ, Ackerman MJ. Genotyping in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2005; 85: 463-9.