

Türk Hipertrofik Kardiyomiopati Hastalarının Demografik, Klinik ve Ekokardiyografik Özellikleri

DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC FEATURES OF TURKISH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY PATIENTS

Dr. Fatih BAYRAK,^a Dr. Gökhan KAHVECİ,^b Dr. Bülent MUTLU,^b
Dr. Muzaffer DEĞERTEKİN,^a Dr. Yelda BAŞARAN,^b Dr. Ertan DEMİRTAŞ^a

^aKardiyoloji AD, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

^bKardiyoloji Bölümü, Koşuyolu Kalp Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Hipertrofik kardiyomiopati fenotipik, genotipik ve klinik özelliklerin bölgesel ve ırksal farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Türkiye’de hipertrofik kardiyomiopatinin sistematik olarak değerlendirildiği bir hasta grubu ve takip bilgimiz dahilinde literatürde bulunmamaktadır. Biz de bu amaçla takibimizde olan Türk hipertrofik kardiyomiopati (HKMP) hastalarının klinik ve ekokardiyografik özelliklerini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya HKMP tanısı alan 102 hasta dahil edildi. Ekokardiyografik incelemeden hemen sonra detaylı klinik değerlendirme yapıldı ve Nt-proBNP için periferik tam kan örnekleri alındı ve fonksiyonel kapasiteler NYHA sınıflandırmasına göre değerlendirildi.

Bulgular: Yüz iki hastanın 92’inde (%90.2) asimetrik septal hipertrofi, 2’sinde (%1.9) konstantrik hipertrofi ve 8’inde (%7.8) apikal hipertrofi gözlemlendi. Sol atriyal genişleme en sık rastlanılan bulgulardan biriyken, ortalama maksimum duvar kalınlığı 2.4 cm olarak belirlendi. Hastaların %25’i ciddi semptomatik (NYHA klas III-IV), %41’i ise asemptomatik idi. İki yıllık takipte hastaların 22’sinde (%21) olumsuz klinik olay (2 ani ölüm, 5 alkol septal ablasyon, 2 septal miyektomi, 13 kalp yetersizliği semptomlarında artış nedeniyle hastaneye yatış) izlendi.

Tartışma: Sonuç olarak bu çalışma, Türk hipertrofik kardiyomiopati hastalarının klinik, demografik ve ekokardiyografik özelliklerini ortaya koyan ilk yayındır. Yıllık mortalitenin %1 seviyesinde olması Türk hastalarda da HKMP’nin selim seyirli olduğunu düşündürmektedir. Türk HKMP hastalarının fenotipik paterni de beyaz ırk serileri ile uyumlu izlenmektedir. Girişimsel tedavi yöntemlerine az başvurulduğunun tesbit edilmiş olması, farmakolojik, perkütan ve cerrahi tedavi seçeneklerinde özelleşme gerekesi nedeniyle, ülkemizde de HKMP hastalarının refere edileceği uzmanlaşmış merkezlere ihtiyaç vardır.

Abstract

Objective: Hypertrophic cardiomyopathy is a disease with heterogeneous phenotypic, genotypic and clinical expressions, and is known to demonstrate regional and racial differences. To the best of our knowledge, systematical evaluation of Turkish hypertrophic cardiomyopathy patients is not performed to date. For this reason, we aimed to evaluate the demographic, clinical and echocardiographic features of Turkish patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Material and Methods: 102 patients with the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy are included in the study. A detailed clinical evaluation and blood sampling for Nt-proBNP were obtained for each patient after the echocardiographic examination. Functional capacity was assessed according to the New York Heart Association (NYHA) classification.

Results: Ninety-two out of 102 patients had asymmetric septal hypertrophy (90.2%), 2 patients had concentric hypertrophy (1.9%) and 8 had apical hypertrophy (7.8%). Left atrial dilatation was a common finding. Mean maximal wall thickness was 2.4 cm. Twenty-five percent of the patients were severely symptomatic (NYHA class III-IV), 41% were asymptomatic. Twenty-two patients (21%) experienced adverse clinical events (2 sudden cardiac death, 5 alcohol septal ablation, 2 septal myectomy, 13 hospitalizations due to worsening of heart failure symptoms) during 2 years of follow-up.

Discussion: As a conclusion, this is the first study to demonstrate the demographic, clinical and echocardiographic properties of Turkish hypertrophic cardiomyopathic patients. Annual mortality rate is 1%, which prompts good prognosis. Phenotypic pattern is also similar with other white race series. As the disease overts genetical and clinical heterogeneity, specialized centers dealing with these patients seem to be of great importance and should be taken into consideration for Turkey.

Anahtar Kelimeler: Hipertrofik kardiyomiopati, ekokardiyografi

Key Words: Cardiomyopathy, hypertrophic; echocardiography

Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2007, 19:7-11

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 31.12.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Fatih BAYRAK
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Devlet yolu, Ankara Cad., No: 102-104,
34752, Kozyatağı, İSTANBUL
dfatihbayrak@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2007, 19

Hipertrofik kardiyomiopati (HKMP), ilk kez 100 yıl önce tanımlanmış, fakat hastalık üzerinde 1950 sonrasına kadar sistematik çalışma yapılmamıştır. Karakteristik bulgusu, hipertrofiye yol açacak belirgin bir sebep

yokluğunda ortaya çıkan orantısız miyokardiyal hipertrofidir. Hipertrofi sıklıkla hiperdinamik sistolik fonksiyon gösteren dilate olmamış bir sol ventrikülün interventriküler septumunu tutar.¹

HKMP kompleks, rölatif olarak sık rastlanılan, klinik seyir ve semptomları çoğu zaman çeşitlilik gösteren genetik kardiyak bir hastalıktır. Pek çok klinik parametre, kötü klinik seyir ile ilişkilendirilmiş olsa da, ani ölüm ve kalp yetersizliğine ilerleme riski yüksek hastaların ayırt edilmesi halen çözülmesi gereken bir problem olarak devam etmektedir. HKMP, ani ölüm, ilerleyici kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve inme gibi ciddi klinik olaylarla ilişkili olabildiği gibi pek çok hasta hayatları boyunca asemptomatik kalabilmektedir.²

Hipertrofik kardiyomiyopatide fenotipik, genotipik ve klinik özelliklerin bölgesel ve irksal farklılıklar gösterdiği de bilinmektedir.²⁻¹² Hipertrofik kardiyomiyopatinin beyaz ırkta en sık rastlanılan tipi asimetrik septal hipertrofidir.¹¹ Japon hastalarda ise apikal tutulum daha yüksek bir oranda izlenmektedir.¹² Türkiye’de HKMP’nin sistematik olarak değerlendirildiği bir hasta grubu ve takip bilgimiz dahilinde bugüne kadar yapılmamıştır. Biz de bu amaçla takibimizde olan Türk HKMP hastalarının klinik ve ekokardiyografik özelliklerini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntemler

1. Hasta Grubunun Özellikleri

Hastanemiz ekokardiyografi laboratuvarına başvurup, HKMP tanısı alan 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı kriteri olarak, hipertrofiye yol açabilecek diğer kardiyak ve sistemik hastalıkların yokluğunda, transtorasik ekokardiyografi ile dilate olmamış, hipertrofik (duvar kalınlığı en az 15 mm) sol ventrikülün gösterilmesi kabul edildi.⁴ Ekokardiyografik incelemeden hemen sonra detaylı klinik değerlendirme yapıldı ve Nt-proBNP için periferik tam kan örnekleri alındı. Hastaların fonksiyonel kapasiteleri NYHA sınıflandırmasına göre, laboratuvar sonuçlarından habersiz bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Hipertansiyonu olan hastalardan yalnızca asimetrik septal hipertrofisi, mitral anterior kapakçıkta sistolik anterior hareketi

ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olanlar hasta grubuna dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmış ve makale içerisinde geçen çalışmalar için bağlı bulunulan kurumun etik kurulundan onay alınmıştır. Tüm hastalardan yazılı olarak bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

2. Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik incelemeler, Wingmed Vivid System 5 cihazında, multifrekans transduser kullanılarak yapıldı. Tüm hastalarda standart iki boyutlu, ‘M-mode’ ve Doppler ekokardiyografik incelemeler yapıldı. Sol ventrikül hipertrofisi daha önce yayınlanmış kriterlere göre değerlendirildi.⁹ Sol ventrikülün herhangi bir bölgesinde ölçülen en büyük duvar kalınlığı değeri, sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı (MDK) olarak kabul edildi.¹³ Pik anlık sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti istirahat sırasında ‘continuous wave Doppler’ ile değerlendirildi.

3. Nt-proBNP Ölçümü

Hastalardan, ekokardiyografik incelemeden sonra, 20 dakikalık istirahat periyodunu takiben, Nt-proBNP ölçümü için kan örnekleri alındı (EDTA’lı tüplere antekübital venden 10 ml). Örnekler, +4°C’de 1500 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve elde edilen üst faz plazma örnekleri ölçüm zamanına kadar -20°C’de saklandı. Nt-proBNP analizleri Elecsys Roche Diagnostics ticari kitleri kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama \pm SD şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırılmasında two-tailed Student t testi kullanıldı. Gereklilik görülen durumlarda nonparametrik testler analize dahil edildi (Mann-Whitney U testi). Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher Exact (Ki-Kare) testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin korelasyonunu belirlemede Spearman ve Pearson bağıntı analizleri kullanıldı. Kullanılan istatistiksel yöntemlerde P değerinin 0.05’in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

1. Hastaların Tanısal Alt Grupları

Hipertrofik kardiyomyopati tanısı almış olan toplam 102 hastanın 92'inde (%90.2) asimetrik septal hipertrofi, 2'sinde (%1.9) konsantrik hipertrofi ve 8'inde (%7.8) apikal hipertrofi gözlemlendi. Türk hastaların fenotipik paternleri diğer beyaz ırk serilerinde bildirilen yüzdeler ile uyumlu gözükmekteydi.^{14,15} İstirahatte sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (>30 mmHg gradiyent) ise hastaların %43'ünde izlendi.

2. Demografik ve Klinik Özellikler

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Kadın ve erkek hastalar bazal demografik, klinik ve ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde, hastaların %25'inin ciddi semptomatik olduğu, %10'unda senkop hikayesi olduğu, %17'sinin ailesinde sebebi bilinmeyen ani ölüm hikayesi olduğu, %5'inde atriyal fibrilasyon izlendiği belirlendi. Ekokardiyografik incelemede sol atriyal genişleme en sık rastlanılan bulgulardan biriyken, ortalama maksimum duvar kalınlığı 2.4 cm olarak tesbit edildi. İki yıllık izlemde başlangıçta ejeksiyon fraksiyonları normal sınırlarda olan sadece 3 hastada sistolik disfonksiyon (EF<%40) ortaya çıktığı tesbit edildi. Hastalarda ortalama ejeksiyon fraksiyonunun %74 olması ise hiperdi-

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik karakteristiklerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması.

	Erkek (n= 61) Sayı (%) yada ortalama ± standart deviasyon	Bayan (n= 41) Sayı (%) yada ortalama ± standart deviasyon	p
Yaş (yıl)	50.4 ± 18.8	46.5 ± 15.8	AD
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24.5 ± 5.4	26.3 ± 4.9	AD
Diyastolik KB (mmHg)	74.1 ± 14.6	76 ± 15.9	AD
Sistolik KB (mmHg)	134.5 ± 26.6	132.5 ± 30.7	AD
Kalp hızı	75.4 ± 15.2	78.3 ± 18.9	AD
NYHA fonksiyonel sınıfı			
I-II	46 (%75)	31 (%75)	AD
III-IV	15 (%25)	10 (%25)	AD
Senkop hikayesi	6 (%9)	5 (%10)	AD
Ailede ani ölüm hikayesi	10 (%16)	8(%19)	AD
Atriyal fibrilasyon	3 (%4.9)	2 (%4.8)	AD

KB, kan basıncı; NYHA, New York Heart Association; AD, anlamlı değil.

Tablo 2. Bazal ekokardiyografik karakteristiklerin cinsiyet yönünden karşılaştırılması.

	Erkek (n= 61)	Bayan (n= 41)	p
SV maksimum duvar kalınlığı, mm	25.7 ± 7.4	24.0 ± 5.4	AD
SV posterior duvar kalınlığı, mm	16.2 ± 10.4	12.2 ± 5.0	AD
Sol atriyum çapı, mm	46.5 ± 7.7	46.2 ± 8.5	AD
SV ejeksiyon fraksiyonu, %	74.2 ± 11.9	76.3 ± 8.9	AD
SV sistol sonu çapı, mm	22 ± 6.2	25 ± 6.4	AD
SV diyastol sonu çapı, mm	40.9 ± 8.0	41.8 ± 5.9	AD
SV çıkış yolu gradiyenti, mmHg	25.7 ± 54.7	26.2 ± 39.4	AD
E dalgası maksimum hızı, m/s	0.74 ± 0.2	0.78 ± 0.2	AD
A dalgası maksimum hızı, m/s	0.78 ± 0.4	0.73 ± 0.2	AD
E/A dalgası oranı	1.2 ± 0.7	1.1 ± 0.6	AD
EDT, ms	223 ± 71	185 ± 67	AD
İVRZ, ms	119 ± 29	111 ± 32	AD
FPV	53 ± 18	68 ± 31	AD
RV diyastol sonu çapı, mm	25 ± 6.3	25 ± 5.3	AD
RV sistol sonu çapı, mm	16 ± 3.3	15 ± 4.2	AD

SV, sol ventrikül; RV, sağ ventrikül; EDT, E dalgası deselerasyon zamanı; İVRZ, izovolumetrik relaksasyon zamanı; FPV, flow propagasyon velositesi.

namik durumun bir göstergesi idi. Relaksasyon uzaması (Evre 1 diyastolik disfonksiyon) sık rastlanan bir bulgu iken, restriktif patern sadece 2 hastada (takipte sistolik disfonksiyon ortaya çıkan ve NYHA klas IV nefes darlığı olan hastalar) izlendi. Mitral kapağın sistolik anterior hareketi hastaların %60'ında görülürken, mitral kapak yetersizliği (orta-ileri) %37 oranında izlendi.

3. Semptomatoloji ve proBNP Seviyesi

Hastalarımızda en sık izlenen semptomlar sırası ile nefes darlığı, çarpıntı ve göğüs ağrısı idi.

Nefes darlığı hastaların %58'inde, göğüs ağrısı %40'ında ve çarpıntı %45'inde mevcuttu.

Hastaların önemli bir kısmı asemptomatik idi (%42) ve aile taramaları sırasında ya da EKG bozuklukları nedeniyle ekokardiyografiye yönlendirilmeleri sayesinde tanı almışlardı. Diğer yandan hastaların %25'inde ciddi semptomlar (NYHA klas III-IV) mevcuttu.

Kalp yetersizliği tanı ve takibinde kullanılan bir biyokimyasal belirteç olan Nt-proBNP'nin serum düzeylerinin HKMP'li hastalarda belirgin olarak yüksek olduğu (ortanca 900 pg/ml, ortalama 2285 pg/ml, 17-32827 pg/ml aralığında) tespit edildi. Serum Nt-proBNP değerleri normal sınırlarda olan hastaların (%5) tamamının asempto-

matik olduğu gözlemlendi. Plazma Nt-proBNP seviyelerinin klinik ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkisi incelendiğinde, sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti ($p < 0.001$, $R = 0.44$), sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı ($p < 0.001$, $R = 0.43$) ve NYHA fonksiyonel sınıf ($p < 0.004$, $R = 0.38$) ile istatistiksel anlamlılık gösteren ilişki tespit edildi. Hastalardan olumsuz klinik olay yaşayanların Nt-proBNP seviyeleri, sorunsuz klinik seyir gösterenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.0001$).

4. Hasta Grubunun İki Yıllık Takip Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen hastalar altı ay aralıklarla hastanemize rutin kontrollere çağrıldılar. Kontrollerde ayrıntılı klinik değerlendirme, EKG ve ekokardiyografi uygulandı. Kontrollere geleme-yen hastalar ile telefon bağlantısı sayesinde ayrıntılı bilgi alındı. Hastaların ilk tanı sonrasındaki durumları tekrar değerlendirildiğinde (ortalama takip süresi 498 ± 274 gün), hastaların 22'sinde (%21) olumsuz klinik olay (2 ani ölüm, 5 alkol septal ablasyon, 2 septal miyektomi, 13 kalp yetersizliği semptomlarında artış nedeniyle hastaneye yatış) izlendi. Ani ölümlerin bir tanesi NYHA klas III semptomları olan ve septum kalınlığı 35 mm olan 21 yaşında erkek hastamızda (obstrüksiyonu olmayan asimmetrik septal hipertrofi), diğeri NYHA klas III semptomları olan ve septum kalınlığı 28 mm olan 65 yaşında bayan hastamızda (obstrüktif asimmetrik septal hipertrofi) izlendi.

Tartışma

Bulgularımız, Türk HKMP hastalarının fenotipik paternlerinin beyaz ırk HKMP hastaları ile benzer olduğunu,^{14,15} hastaların büyük çoğunluğunda asimmetrik septal hipertrofinin (%90) ve %8'den azında ise apikal tutulum olduğunu göstermiştir.

İstirahatte sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu diğer çalışmalarla kıyaslandığında,¹⁴ %43'ü gibi yüksek bir oranda izlenmiştir. Bu durum hastanemizin daha çok ciddi semptomatik hastaların yönlendirildiği tersiyer bir merkez olmasından kaynaklanmıştır olabilir.

Hastaların genellikle orta yaş döneminde ilk tanımı aldığı (> 40 yaş), daha genç tanı alanların ise

sıklıkla aile taramaları sırasında tespit edildiği gözlemlendi. Ortalama tanı yaşı önceki yurtdışı çalışmalar ile uyumlu idi.^{3,16,17} Ergenlik öncesi HKMP tanısı alan hiçbir hasta tesbit edilmedi. Hastalığın fenotipik özellikleri hemen her zaman ergenlikle ortaya çıktığından, bu yaştan önce hipertrofik kardiyomiyopati tanısı özel incelemeler sonrasında düşünülmelidir (infiltratif hastalıklar ve Friedreich ataksisi gibi hastalıklar dışlandıktan sonra). Hasta popülasyonumuzda düşük bir oranda da olsa hipertansif bireyler mevcut idi. Hipertansiyonu olan hastalarda yalnızca asimmetrik septal hipertrofisi, sistolik anterior hareketi ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İlginç gözlemlerimizden biri de hipertansiyonu ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastaların büyük kısmının ağır derecede semptomları olan ileri yaşta bayan hastalar olmasıydı. Hastalarımızda en sık rastlanılan ritim problemi atriyal fibrilasyondur.

Kalp yetersizliği tanı ve takibinde kullanılan biyokimyasal bir parametre olan BNP'nin HKMP hastalarında da belirgin olarak yüksek olduğu ve kötü klinik seyir olan hastalarda bu yüksekliğin daha da belirgin olduğu izlendi.

İki yıla varan takipte hastaların %2'sinde ani kardiyak ölüm izlenmiş ve %7'sinde invaziv tedavi yöntemlerine başvurulmuştur. Yıllık mortalite (%1) Avrupa ve Kuzey Amerika serileri ile uyumlu görülmektedir.^{16,17} Semptomatik olan ve ciddi sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastaların çokluğu düşünüldüğünde, invaziv tedavi yöntemlerine ülkemizde çok sık başvurulmadığı görülmektedir. Bunun en önemli sebeplerinden birinin gerek alkol septal ablasyon ve gerekse septal miyektomide işlemi yapan doktor ve merkezin tecrübesinin çok önemli olmasıdır. Tecrübenin yüksek olduğu merkezlerde miyektomi mortalitesi %2'nin altında iken bazı merkezlerde %10'lara kadar ulaşmaktadır.² Ülkemizde halen bu hastalıkla ilgili uzmanlaşmış bir merkez bulunmamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, Türk hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının klinik, demografik ve ekokardiyografik özelliklerini ortaya koyan ilk yayındır. Yıllık mortalitenin %1 seviyesinde olması Türk hastalarda da HKMP'nin selim seyirli ol-

duğunu düşündürmektedir. Girişimsel tedavi yöntemlerine az başvurulduğunun tesbit edilmiş olması, farmakolojik, perkütan ve cerrahi tedavi seçeneklerinde özelleşme geremesi nedeniyle, ülkemizde de HKMP hastalarının refere edileceği uzmanlaşmış merkezlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wynne C, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p.1760-74.
2. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2003;42:1687-713.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. JAMA 2002;287:1308-20.
4. Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: Morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. J Am Coll Cardiol 1995;26:1699-708.
5. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1998;81:1339-44.
6. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002;39:301-7.
7. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, et al. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1992;85:1651-60.
8. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): Ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. Am J Cardiol 1979; 44:401-12.
9. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO 3rd, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (2). N Engl J Med 1987;316:844-52.
10. Hecht GM, Klues HG, Roberts WC, et al. Coexistence of sudden cardiac death and end-stage heart failure in familial hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1993; 22:489-97.
11. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2001;86:709-14.
12. Sakamoto T. Apical hypertrophic cardiomyopathy (apical hypertrophy): An overview. J Cardiol 2001;37(suppl1): 161-78.
13. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003;349:1027-35.
14. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003;348: 295-303.
15. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, et al. Long term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002;39:638-45.
16. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. JAMA 1999;281:650-5.
17. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, et al. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. N Engl J Med 1989;320:749-55.