

Hypertrofisk kardiomyopati vanligaste ärftliga hjärtsjukdomen

SJUKDOMSFÖRLOPPET ÄR OFTA GODARTAT – MEN RISKEN FÖR PLÖTSLIG DÖD I ARYTM I ÄR VÄLKÄND

Peter Magnusson, överläkare, doktorand, VO kardiologi, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling/Region Gävleborg/Uppsala universitet
 ● peter.magnusson@regiongavleborg.se

Fredrik Gadler, docent, överläkare, hjärtkliniken, Karolinska universitetssjukhuset; båda institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm

Stellan Mörner, docent, överläkare, Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå; institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet

Sjuklig förtjockning av hjärtmuskeln som huvudsakligen orsakas av primära förändringar i muskelns byggstenar benämns hypertrofisk kardiomyopati. Med en förekomst av 1/500–1/1 000 är hypertrofisk kardiomyopati den vanligaste ärftliga hjärtsjukdomen [1]. Sedan 1990 har man påvisat fler än 1 400 mutationer i minst 11 gener som är associerade med hypertrofisk kardiomyopati [2]. Närmare 70 procent av de personer där en sjukdomsorsakande gen anses förklara sjukdomen har mutationer i MYH7- eller MYBPC3-generna, som reglerar uttrycket av kontraktila muskelfilament [3, 4]. Varje släkt med hypertrofisk kardiomyopati har sin specifika mutation, vilket kan användas vid klinisk utredning av medlemmarna [5].

Förutom variationer i genuttrycken bidrar också andra orsaker till den heterogena kliniska bilden hos personer med sjukdomen. I en familj med samma mutation kan många olika kliniska uttryck ses. Penetransen är variabel och beror på bl a ålder och sjukdomsgen, men merparten av dem som bär på ett sjukdomsanlag får symtom under livet [6].

Beskrevs redan för 150 år sedan

För mer än 50 år sedan beskrevs patologin [7], men redan 100 år tidigare hade sjukdomen beskrivits för första gången [8, 9]. Fallrapporter 1964 beskrev utredning och behandling med myektomi vid »idiopatisk hypertrofisk subaortal stenosis» [10]. Därefter följde mer än 70 olika benämningar på sjukdomen, som numera bör kallas enbart hypertrofisk kardiomyopati [11, 12].

Trots att detta är den vanligaste genetiska kardiovaskulära sjukdomen kan de skiftande begreppen ha bidragit till att en systematisk kunskapsöversikt försvårades, men det kan också vara ett uttryck för sjukdomens mångsidiga uttryck och komplexitet, vilket kräver särskild eftertanke i utredning och behandling.

Majoriteten har endast lindriga symtom – eller inga alls

Andfåddhet, bröstsmärta, yrsel och svimning förekommer, men majoriteten saknar eller har endast lindriga symtom [2, 6]. Beroende på funktionsnivå påverkas tillvaron i olika grad. De allra flesta kan dock leva ett tämligen normalt liv och begränsas enbart i speciella situationer.

Fysisk ansträngning, intag av större måltid, alkoholintag eller vätskebrist kan utlösa symtom. Även läkemedel som har kärlvidgande eller vätskedrivande effekt kan bidra till symtom. Patienter med betydande

»... merparten av dem som bär på ett sjukdomsanlag får symtom under livet ...«

tryckskillnad över utflödestrakten i vänsterkammaren (utflödesobstruktion) kan uppleva svår andfåddhet, yrsel eller till och med svimma.

Andfåddhet utan samtidig utflödesobstruktion tillskrivs framför allt relaxationsstörningen av vänsterkammaren och kan föregå en påvisbar systolisk nedsättning under lång tid. Vid hastigt påkommen dyspné bör tillkomst av förmaksarytmi misstänkas.

Bröstsmärtan är ofta av diffus karaktär, och avgränsningen mot kranskärlssjukdom är ibland svår. Histopatologiskt ses ofta småkärlssjukdom, och denna kan vara symtomgivande även i fall där kranskärlsröntgen inte kan påvisa signifikanta förändringar.

Yrsel kan förekomma i vila eller vid fysisk ansträngning. Hemodynamiska förändringar men också arytmi kan ge besvär som patienten beskriver som yrsel eller svimningskänsla.

Svimning, särskilt vid ansträngning, kan bero på

HUVUDBUDSKAP

- Hypertrofisk kardiomyopati är den vanligaste kardiogenetiska hjärtmuskelsjukdomen. Symtom är främst andfåddhet, bröstsmärta, yrsel och svimning.
- Ekokardiografi visar väggtjocklek på minst 15 mm, som inte förklaras av hemodynamiska förhållanden.
- Genetisk undersökning rekommenderas och används i släktutredning.
- Betablockad ges vid symtom (alternativt verapamil eller disopyramid).
- Förmaksflimmer är vanligt, och antikoagulation och rytm-/frekvensreglering behövs.
- Intern defibrillator förebygger död i arytmi hos personer med riskfaktorer.
- Sjukdomen har ofta ett godartat förlopp, men den är heterogen, och individualiserad bedömning krävs. Sjukdom med nedsatt ejektionsfraktion innebär dyster prognos.



Figur 1. EKG vid septal hypertrofisk kardiomyopati visar höga QRS-komplex och negativa T-vågor.



Figur 2. EKG vid apikal hypertrofisk kardiomyopati visar höga QRS-amplituder och djupa negativa T-vågor.



Figur 3. Ekokardiografi, parasternal långaxel, vid septal hypertrofisk kardiomyopati.



Figur 4. Ekokardiografi, parasternal kortaxel, vid koncentrisk hypertrofi.

förändrad hemodynamik, särskilt hos personer med utflödesobstruktion [13]. Antingen långsam eller snabb hjärtrytm måste dock alltid övervägas.

Upptäcks ibland vid hälsoundersökning

Förutom nämnda symtom kan utredning i annat sammanhang leda till upptäckt av sjukdomen. Hjärtauskultation görs ofta rutinmässigt, och blåsljud kan ibland höras. EKG-förändringar i form av hypertrofitecken och patologiska T-vågor kan ibland inge misstanke om sjukdomen och leda till ultraljudsundersökning (Figur 1 och 2).

Hälsoundersökningar liksom riktad släktutredning kan ibland identifiera individer utan symtom. Socialstyrelsen rekommenderar kaskadtestning, vilket innebär att man gör en släktutredning utgående från indexfall med diagnos.

Riksidrottsförbundet rekommenderar screening av elitidrottare i flera grenar. Screening kan innefatta anamnes, EKG och ibland ekokardiografi [14]. Frågan om generell screening av idrottsutövare har utretts av Socialstyrelsen i Sverige år 2006, och då föreslogs i stället riktade undersökningar av riskgrupper. Europeiska kardiologföreningen däremot rekommenderar screening av bredare grupper av idrottare [15].

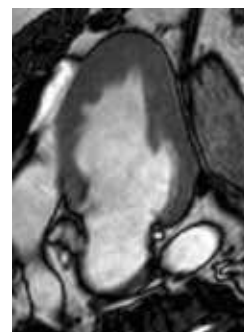
Bilddiagnostik med bland annat ultraljud och doppler

Ultraljudsundersökning av hjärtat påvisar hypertrofi – oftast i kammarseptum, men alla delar av hjärtat kan påverkas (Figur 3, 4 och 5). Det förekommer en variant med enbart apikal hypertrofi. Med dopplerundersökning kan förhöjda hastigheter över vänsterkammarens utflödesregion påvisas i vila hos ungefär en tredjedel, medan hos ytterligare cirka en tredjedel förhöjd gradient (tryckskillnad) kan provoceras fram genom fysiologisk belastning, Valsalvas manöver eller läkemedel. Den metod som numera rekommenderas är fysiologisk belastning på cykelergometer eller gångmatta, vilket är av värde om ingen gradient ses vid vila då anamnesen indikerar en dynamisk gradient.

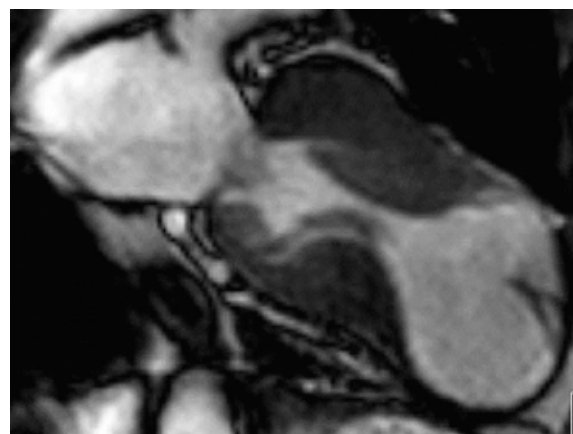
Inte sällan ses läckage i mitralisklaffen och en framåtgående rörelse av vanligtvis det främre klaff-



Figur 5. Ekokardiografi med doppler visar »dolkformad« kurva av utflödet från vänster kammare.



Figur 6. Magnetkameraundersökning av hjärtat vid apikal hypertrofisk kardiomyopati.



Figur 7. Magnetkameraundersökning av hjärtat visar apikalt aneurysm efter långvarig sjukdom och myektomi.

selet under systole. Vänster förmak kan vara förstört sekundärt till höga fyllnadstryck.

Med magnetkamera kan svårundersökta delar, t ex apex (Figur 6 och 7), och mitralisklaffens funktion ibland bättre bedömas [16]. I riskvärdering för död i arytmi används ibland variablerna sent gadoliniumupptag och förekomst av aneurysm, men kunskapsläget är inte helt klarlagt [17]. Magnetkameran kan bidra till att påvisa inlagringssjukdomar som hjärtamyloidos [18] och Fabrys sjukdom [19].

Positronemissionstomografi (PET) kan påvisa förändringar i blodflöde och metabolism. Hos patien-

»Patienter med hypertrofisk kardiomyopati bör erbjudas genetisk utredning vid kardiogenetisk mottagning på universitetssjukhus ...«

ter med hypertrofisk kardiomyopati verkar minskad blodflödesreserv vara associerad med ökad dödlighet [20]. I rutinsjukvård har dock PET i nuläget ingen plats.

Histologisk diagnostik stärker sällan terapeutiska beslut
I mikroskop ses en fläckvis störd ordning av muskelcellerna; cellstorleken varierar påtagligt, och större områden av fibros kan ses [2]. Historiskt har biopsi ibland utförts, men negativt utfall utesluter inte sjukdomen. I skenet av övrig modern diagnostik tillför biopsi sällan något för terapeutiska beslut, men kan vara av betydelse vid obduktion för att fastställa dödsorsak.

Genetisk utredning bör erbjudas

Patienter med hypertrofisk kardiomyopati bör erbjudas genetisk utredning vid kardiogenetisk mottagning på universitetssjukhus med multidisciplinär kompetens i kardiologi, klinisk genetik och barnkardiologi [6]. I ungefär hälften av fallen hittas en genetisk avvikelse (mutation) som förklarar sjukdomen. Indexpatientens mutation kan sedan sökas hos föräldrar, syskon och barn (förstagrads släktingar). Påvisande av genetisk avvikelse kan sedan leda till utredning av ytterligare släktingar. Om samma mutation påvisas hos släktingen bör komplett utredning och riskvärdering göras och återkommande uppföljning ske. Om mutationen däremot saknas, kan misstanken avskrivas och utredningen avslutas.

Om indexpatienten däremot saknar genetisk avvikelse vid primärutredningen måste släktingarna i stället genomgå återkommande kliniska undersökningar, eftersom negativt gentest inte utesluter ärftlig sjukdom och penetransen varierar påtagligt.

Själva provtagningen är enkel, ett venöst blodprov tas, men det kan ta flera månader innan den genetiska analysen är fullständig. När en sjukdomsgen väl är känd går det betydligt snabbare att få svar på efterföljande anlagsbärartest.

Uppföljning av vuxna släktingar med 2–5 års intervall

Hos vuxna mutationsbärare (eller förstagrads släkting till sjuk individ i familjer utan känd mutation) som ännu inte utvecklat symtom rekommenderas kontroller med EKG och ekokardiografi med ett intervall på 2–5 år [6]. Eftersom sjukdomen kan ha ett variabelt förlopp bör utredning göras frikostigt även vid tillkomst av misstänkta symtom. För ungdomar mellan 10 och 20 år bör screening göras med 1–2 års intervall. För barn yngre än 10 år görs mera individualiserad bedömning av barnkardiolog. Vid vissa mottagningar förordas kontroller från 6 års ålder.

Faktorer som motiverar tidigare utredning är misstänkta symtom, intensiv träning eller släkthistoria

med allvarlig händelse till följd av hypertrofisk kardiomyopati [6].

Uppföljning av patient med 1–2 års intervall

Standard-EKG med 12 avledningar, 48-timmars-EKG och ekokardiografi bör göras med 1–2 års intervall hos personen med fastställd sjukdom där undersökningsresultaten kan ha betydelse för behandling eller riskvärdering. Arbets-EKG ska övervägas med 2–3 års intervall [6].

Läkemedelsbehandling – hos vuxna med symtom

Större randomiserade humanstudier på läkemedel för att minska sjukdomsprogressen saknas [21]. Hos patienter helt utan symtom bör därför behandlingen riktas mot annan samsjuklighet snarare än rutinmässigt förskrivning av betablockad eller kalciumantagonister. Hos vuxna patienter med symtom rekommenderas betablockad, medan behandling hos asymtomatiska patienter får anses kontroversiell.

Om betablockad ger biverkan eller inte har tillräcklig effekt kan kalciumantagonisten verapamil prövas. Försiktighet vid hög utflödesgradient bör iakttas, och vid nedsatt systolisk kammarfunktion eller bradykardi bör verapamil seponeras. Disopyramid i kombination med antingen betablockad eller verapamil kan vara ett alternativ vid obstruktiv bild om symtombördan är svår. Antikolinerg biverkan begränsar preparatets användning.

Septal reduktion med myektomi eller alkoholablation

Hos patienter med svår symtombörda (till följd av utflödesobstruktion) som påverkar livskvaliteten kan invasiv strategi övervägas, även om randomiserade studier saknas [22]. Det förutsätter dock att läkemedel i optimal och tolerabel dos först prövats. Vid traditionell myektomi (Morrow-procedur) görs sternotomi och en ca 3 cm lång resektion av kammarseptum [23]. I vissa fall utförs en utvidgad resektion på 7 cm [24]. Ibland behövs samtidig plastisk av mitralisklaffen.

Vid alkoholablation ges 1–3 ml etanol lokalt i en septalgren av kranskärlet som försörjer septum. Detta görs under samtidig undersökning med ultraljud för att säkerställa korrekt utbredning. Etanolen leder till att myokardiet som försörjs av kärlet går i nekros och skrumprar. Först efter 3 månader kan effekten av septumreduktionen vara fullbordad.

Generellt lämpar sig myektomi för den yngre patienten och alkoholablation för den äldre, men det förutsätter att det finns lämplig kranskarlsanatomik [25]. Vid framför allt alkoholablation kan AV-noden skadas, vilket medför behov av permanent pacemaker [26].

Bägge metoderna ska användas endast vid centrum med god erfarenhet av dessa behandlingar.

I Sverige har de senaste 10 åren totalt drygt 100 my-

»Hos vuxna patienter med symtom rekommenderas betablockad, medan behandling hos asymtomatiska patienter får anses kontroversiell.«

ektomier respektive 300 alkoholablationer genomförts [27].

Nedsatt ejektionsfraktion ger hjärtsvikt

Hos en del patienter sker efter lång sjukdomsduration en försämring av den systoliska kammarfunktionen med påtaglig dyspné och dyster prognos som följd. Måttet ejektionsfraktion (mätt som den andel av slagvolymer som pumpas ut från vänsterkammaren vid varje hjärtslag) är ofta hög, men när den sjunker till värden under 50 procent är det förenligt med hjärtsvikt. Bilden förändras med ofta minskande hypertrofi och dilatation av hjärtrummen. Sedvanlig läkemedelsbehandling med betablockad, ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare och aldosteronreceptorblockerare ges då. Ofta kompliceras bilden av samtidigt förmaksflimmer, vilket kräver särskilda överväganden.

Hos biologiskt yngre patienter kan utredning och behandling avseende mekaniskt vänsterkammarsvikt och hjärttransplantation bli aktuell. Biventrikulär pacemakerbehandling vid samtidigt vänstersidigt grenblock kan prövas, och det förefaller som om behandlingssvaret kan vara gott – men med individuella skillnader [28].

Förmaksflimmer drabbar ofta särskilt svårt

Förmaksflimmer kan genom embolisering orsaka stroke eller annan systemisk infarkt, vilket motiverar antikoagulation hos patienter med hypertrofisk kardiomyopati oavsett CHA₂DS₂-VASc-poäng; warfarin är väl empiriskt prövat i patientgruppen. Direktverkande antikoagulantia (NOAK) har inte specifikt prövats i randomiserade studier men kan ändå anses möjliga mot bakgrund av studier på andra patientgrupper; en observationell studie stödjer detta [29].

Patienter med hypertrofisk kardiomyopati drabbas ofta särskilt svårt av förmaksflimmer. Det uteblivna förmaksbidraget till slagvolymer och ytterligare störd diastole till följd av oregelbunden kammarrytm och initialt hög frekvens är särskilt deletär. Ofta eftersträvas rytmkontrollerande strategi, vilken dessvärre begränsas av kontraindikationer för vissa antiarytmika. Emellanåt prövas antiarytmika, särskilt om patienten har en implanterbar defibrillator. Amiodaron har recidivprofylaktiska effekter, men långtidsanvändning begränsas av toxicitet på framför allt sköldkörtel men också lever, lungor och hud. Dronedaron har inte specifikt prövats på denna indikation, och vid hjärtsvikt och/eller permanent förmaksflimmer ska det undvikas.

Kateterburen lungvensisolering kan fungera, men långtidsresultaten är okända och recidivrisken påtaglig.

En definitiv åtgärd för frekvenskontroll är kateterburen destruktion av övergången mellan förmak och kammare, s k His-ablation. Proceduren är relativt säker men irreversibel och kräver därför en fungerande kammarstimulerande pacemaker.

Pacemaker används alltmer sällan

Vid stimulering från höger kammare apex fås ofta en mätbart minskad utflödesgradient. Tidigare implanterades därför pacemaker för att minska symtom. Motstridiga resultat från randomiserade studier

gjorde metoden mindre använd [30–34]. Möjligen kan pacemaker övervägas hos en äldre patient med uttalad utflödesgradient trots läkemedelsoptimering och där septumreduktion inte är möjlig [6].

Hos patienter med pacemaker eller intern defibrillator av annat skäl kan dock försök med kammarstimulering göras. Pacemakerns överledningstider bör då programmeras utifrån mätning av utflödesgradient med ultraljud och klinisk värdering.

Graviditet säker vid god symtomkontroll

Vid god symtomkontroll anses graviditet och förlossning säkra. Hos kvinnor med symptomatisk hypertrofisk kardiomyopati ska samråd ske mellan obstetriker, anestesilog och kardiolog vid specialiserat centrum. Läkemedelsbehandling med betablockad bör fortgå men kan ge långsam puls hos barnet. Vid hög utflödesgradient (mer än 50 mm Hg) eller symtom anses risken högre för modern, men graviditet är fortfarande möjlig. Om patienten har systolisk svikt avråds från graviditet [35].

Det är viktigt att kvinnan får information om sjukdomens ärftlighet.

Idrott och träning – måttlig fysisk aktivitet är värdefull

I en ofta citerad studie från USA där man obducerat idrottare som avlidit plötsligt sågs hypertrofi hos närmare hälften [36, 37]. Även ett stort antal fallrapporter visar på samband mellan kraftig ansträngning och död. Mot denna bakgrund avråds patienter från högentensiv idrott med tempoväxlingar, men också idrotter med uttalad statisk belastning, t ex tyngdlyftning [6, 38]. Risken för svimning måste beaktas, t ex vid dykning och höghöjdsaktiviteter. Rådgivningen bör ske mot bakgrund av individuell klinisk profil och aktivitet.

Måttlig fysisk aktivitet får däremot anses värdefull mot bakgrund av den sammantagna hälsobefrämjande effekten.

Risken för arytmorsakad död välkänd

Dödligheten hos patienter med hypertrofisk kardiomyopati är hos flertalet jämförbar med den hos normalbefolkningen [39, 40]. Sjukdomen är dock heterogen. Det finns ökad risk för stroke och hjärtsvikt, vilket är förknippat med ökad dödlighet. Risken för arytmorsakad död är välkänd och kräver särskild riskvärdering. Plötslig död förekommer utan tidigare sjukvårdskontakt, och det understryker betydelsen av utredning även av mera subtila symtom och spridning av kunskap kring sjukdomen.

Intern defibrillator kan förhindra plötslig död

En intern defibrillator utgör ett effektivt sätt att bryta livshotande ventrikulära rytmrubbningar. Det är därför angeläget att riskvärdera patienter med hypertrofisk kardiomyopati och erbjuda en implanterbar defibrillator i selekterade fall [2, 6, 41].

Efter överlevt ventrikelflimmer eller ihållande ventrikeltakykardi bör patienten självklart erbjudas en implanterbar defibrillator efter grundlig information. Sannolikheten för adekvat chockbehandling av ventrikulär arytm uppgår i sekundärpreventiva fall till drygt 10 procent årligen [42].

Hos övriga patienter bör individualiserad riskvär-

dering göras, där samsjuklighet och förväntad överlevnadstid skattas. Det finns två modeller för detta, en amerikansk från 2011 och en europeisk från 2014 [6, 41]. I de amerikanska riktlinjerna från American College of Cardiology Foundation/American Heart Association [41] ges stöd för behandling med intern defibrillator vid uttalad hypertrofi [43], plötslig död hos förstagradssläkting [44] eller svimning utan förklaring, särskilt om den skett det senaste halvåret [45].

Vid utredning med bandspelar-EKG kan icke-ihållande ventrikeltakykardi motivera behandling med intern defibrillator hos yngre patienter, medan ytterligare riskvärdering kan behövas hos äldre [46]. Hos patienter med patologisk blodtrycksreaktion vid fysiologiskt arbetsprov anses också förhöjd risk föreligga [6].

Sedan 2014 finns en ny riskvärderingsmetod som är framtagen för att värdera 5-årsrisken för plötslig arytmidöd vid hypertrofisk kardiomyopati [6]. Metoden utgörs av en algoritm där ålder, icke-ihållande ventrikeltakykardi, maximal kammartjocklek, plötslig död hos förstagradssläkting, oförklarad svimning, vänster förmaksdiameter och grad av utflödesobstruktion från vänster kammare läggs in i en formel som estimerar 5-årsrisk (<http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>). Vid 5-årsrisk över 6 procent anses indikation för intern defibrillator föreligga, medan 4–6 procents risk innebär att denna behandling kan övervägas [6].

Vid nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion med ejektionsfraktion ≤ 35 procent bör behandling övervägas i enlighet med sedvanlig riskvärdering vid hjärtsvikt [6].

Vid primärprevention är incidensen av chockterapi av ventrikulärytmi lägre, enligt en nyligen publicerad översiktsartikel 4,8 procent årligen, och komplikationsriskerna bör då särskilt beaktas [47]. Förutom perioperativa komplikationer måste risken för felaktiga chocker minimeras. Oftast beror en sådan onödig chock på förmaksflimmer, skadad elektrod, dubbelräkning av T-våg eller extern störningskälla.

Samlad kompetens behövs för handläggningen

Även om hypertrofisk kardiomyopati är den vanligaste ärftliga hjärtsjukdomen är patientgruppen inte stor på våra mottagningar. Symtomen är ospecifika, och observans krävs för upptäckt. I amerikanska riktlinjer föreslår man bildande av speciella centrum för att optimera omhändertagandet av dessa patienter, men någon motsvarande rekommendation finns inte i europeiska riktlinjer [6, 42].

Rimligen handläggs varje patient med misstänkt eller säkerställd diagnos av kardiolog med intresse för sjukdomen. För en optimal handläggning krävs samarbete med klinisk fysiologi, klinisk genetik, invasiv kardiologi och i förekommande fall med toraxkirurgi. Det kan därför vara värdefullt att utredning och behandling sker i samråd med eller vid sjukhus med sådan samlad kompetens.

Effektiv kausal behandling en framtidsvision

Förbättrat kunskapsläge och tillämpning av genetisk vägledning kan medföra att fler fall av hypertrofisk kardiomyopati upptäcks. Utveckling och användning av läkemedel och invasiva metoder, men också strukturerat omhändertagande, är en ständig process. En

vision är att kunna ge effektiv kausal behandling mot bakgrund av ökad kunskap om de molekylärgenetiska uttrycken för sjukdomen. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter Magnusson har fått föreläsararvode från Abbott, Boehringer Ingelheim och Medtronic; Fredrik Gadler har fått föreläsararvoden från Medtronic och Abbott.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:E4XX

REFERENSER

- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92(4):785-9.
- Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, et al. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(11):651-75.
- Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, et al. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):602-10.
- Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1992;326(17):1108-14.
- Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):201-11.
- Authors/Task Force members; Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20(1):1-8.
- Vulpian A. Contribution à l'étude des rétrécissements de l'orifice ventriculo-aortique. *Arch Physiol*. 1868(3):456-7.
- Liouville H. Rétrécissement cardiaque sous aortique. *Gaz Med Paris*. 1869(24):161-3.
- Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;30(Suppl 4):3-119.
- Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol*. 1979;43(6):1242-4.
- Maron BJ, Seidman CE, Ackerman MJ, et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(1):81-5.
- Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace*. 2007;9(9):817-22.
- Leslie LK, Cohen JT, Newburger JW, et al. Costs and benefits of targeted screening for causes of sudden cardiac death in children and adolescents. *Circulation*. 2012;125(21):2621-9.
- Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, et al. 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. 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(5):516-24.
- Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, et al. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart*. 2004;90(6):645-9.
- Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1369-74.
- Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111(2):186-93.
- Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, 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(23):2151-5.
- Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1027-35.
- Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, et al. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1724-33.
- Olivetto I, Ommen SR, Maron MS, et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Will there ever be a randomized trial? *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(9):831-4.
- Morrow AG, Brockenbrough EC. Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculotomy. *Ann Surg*. 1961;154:181-9.
- Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, et al. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(2):481-9.
- Kwon DH, Kapadia SR, Tuzcu EM, et al. Long-term outcomes in high-risk symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing alcohol septal ablation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(4):432-8.
- Reinhard W, Ten Cate FJ, Scholten M, et al. Permanent pacing for complete atrioventricular block after nonsurgical (alcohol) septal reduction in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;93(8):1064-6.
- Jensen MK, Almaas VM, Jacobsson L, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a Scandinavian multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):256-65.
- Rogers DP, Marazita S, Chow AW, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(5):507-13.
- Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;248:232-8.
- Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2):435-41.
- Qintar M, Morad A, Alhawasli H, et al. Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD008523.
- Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. 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(22):2927-33.
- Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X, et al. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. *Europace*. 1999;1(2):77-84.
- Gadler F, Linde C, Daubert C, et al. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. PIC study group. *Pacing In Cardiomyopathy*. *Eur Heart J*. 1999;20(14):1044-50.
- Autore C, Conte MR, Piccininno M, et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1864-9.
- Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1064-75.
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085-92.
- Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, et al. Working Groups of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004;109(22):2807-16.
- Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000;102(8):858-64.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1915-28.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):2761-96.
- Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, et al. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):552-9.
- Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1778-85.
- Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010;106(10):1481-6.
- Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;119(13):1703-10.
- Montserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):873-9.
- Wang N, Xie A, Tjahjono R, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: an updated systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(4):298-306.

SUMMARY

Management of hypertrophic cardiomyopathy – the most common inherited heart disease

Hypertrophic cardiomyopathy is the most common cardiogenetic disease affecting 1/500–1/1 000 individuals. Dyspnea is common but chest pain, dizziness or fainting may also cause considerable limitation for the patient. The diagnosis can be suspected from ECG. Echocardiography confirms hypertrophy of at least 15 mm, usually in the septum. If the obstruction of the outflow tract is severe, myectomy or alcohol ablation can relieve symptoms. Genetic evaluation of family members is advisable. To reduce symptoms, betablockers are used; verapamil or disopyramide are alternatives. Atrial fibrillation is often prevalent and requires special attention concerning anticoagulation and rhythm or rate control. An end-stage heart failure warrants advanced treatment options such as cardiac resynchronization therapy, ventricular assist devices or heart transplant. Sudden cardiac death is unpredictable and evaluation of risk markers is important to identify potential candidates for an implantable defibrillator.