

Wilson de Oliveira Júnior \*  
 Enio Lustosa Cantarelli \*\*  
 Carlos Roberto Melo \*\*\*  
 Marineu Florêncio \*\*\*\*  
 Roberto Pereira \*\*\*\*  
 Cláudio Renato Pina Moreira \*\*\*\*\*  
 Euler Mesquita \*\*\*\*\*  
 Vital Lira \*\*\*\*\*  
 Luiz Fernando Salazar de Oliveira \*\*\*\*\*  
 Nagib Assi \*\*\*\*\*

## ESTENOSE SUBAÓRTICA HIPERTRÓFICA IDIOPÁTICA. ESTUDO DE UMA FAMÍLIA

*O estudo foi feito após o diagnóstico de estenose, subaórtica hipertrófica idiopática (ESAHI), em um paciente de 45 anos, sexo masculino, que faleceu em insuficiência cardíaca congestiva, com endocardite infecciosa e embolia cerebral, havendo comprovação microscópica. A história familiar revelava morte súbita em dois dos seus filhos menores, ambos do sexo masculino (15 e 17 anos). Foram examinados os 7 membros restantes desta família e, após análise clínica, eletrocardiográfica, radiológica, fonomecardiográfica, ecocardiográfica e hemodinâmica, foram diagnosticados 3 novos casos de ESAHI, sendo 2 do sexo masculino (12 e 20 anos) e 1 do sexo feminino (16 anos).*

*É enfatizado o caráter familiar desta doença, transmitida por um gene autossômico dominante com acentuada penetrância, assim como a maior frequência de morte súbita nos pacientes com história familiar desta enfermidade.*

*Os autores concluem pela necessidade de estudo em todos os membros de uma família quando diagnosticado um caso ESAHI, principalmente utilizando técnicas não invasivas, destacando-se o fonomecardiograma, ecocardiograma.*

Diferentes designações têm sido empregadas para esta cardiomiopatia. No estudo retrospectivo de Maron e Epstein<sup>1</sup>, foram catalogados 58 nomes desde sua primeira descrição sistematizada<sup>2</sup>, até as designações atuais. Destacam-se: estenose subaórtica muscular<sup>3</sup>; cardiopatia hipertrófica<sup>4</sup>; hipertrofia septal assimétricas; estenose subaórtica hipertrófica idiopática (ESARI)<sup>6</sup>. Esta última será a utilizada no presente trabalho.

A ESAHI caracteriza-se anatomicamente por hipertrofia do septo interventricular (septo IV), espessamento da parede livre do ventrículo esquerdo (VE) e algumas vezes do ventrículo direito (VM - Esta hipertrofia pode propiciar obstrução dinâmica em um ou ambos os ventrículos<sup>4-6</sup>. Histologicamente, evidenciam-se desorganização das fibrilas e fibrose intersticial de graus variáveis<sup>2,7</sup>. À microscopia eletrônica, há aumento do número de mitocôndrias com degeneração e um excesso de lisossomas<sup>8</sup>.

Schmincke<sup>9</sup>, em 1907 já detectara, em duas pacientes adultas do sexo feminino, hipertrofia miocárdica localizada na via de saída do VE. Somente meio século após, novos estudos evidenciaram aspectos ainda não conhecidos, tais como caráter familiar, relação com morte súbita, alterações físicas e anatomopatológicas<sup>2-10-11</sup>.

As características clínica, anatomopatológica, hemodinâmica e familiar (com transmissão autossômica dominante), somente após os trabalhos de Wingle<sup>3</sup>, em 1962, e Braunwald<sup>1</sup>, em 1964, foram definitivamente estabelecidas.

Com o advento da ecocardiografia e após os estudos pioneiros de Shah<sup>12</sup>, inúmeros investigadores confirmaram o valor deste método não, invasivo no diagnóstico da doença. Reconheceram-se a partir desses estudos, formas obstrutivas e não obstrutivas, tanto naqueles com história familiar quanto nos casos conhecidos como esporádicos<sup>4-5-13-15</sup>.

Trabalho realizado no Serviço de Doenças Cardio-Torácica., do Hospital Oswaldo Cruz da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco (FCMPE).

\*Auxiliar de Ensino da Disciplina de Cardiologia da FCMPE.

\*\*Auxiliar de Ensino da Disciplina de Cardiologia da FCMPE e Chefe da Unidade Coronária do Hospital Oswaldo Cruz (HOC).

\*\*\*Médico Residente do HOC.

\*\*\*\*Médico do HOC.

\*\*\*\*\*Titular da Disciplina de Anatomia Patológica da FCMPE.

\*\*\*\*\*Titular da Disciplina de Propedêutica da FCMPE.

\*\*\*\*\*Titular da Disciplina de Cardiologia da FCMPE.

O objetivo dessa publicação é relatar a ocorrência de ESAHI, em vários membros de uma família, bem como realizar uma revisão sucinta da literatura.

### RELATO DOS CASOS

Nosso estudo foi iniciado em abril de 1979 após diagnóstico clínico de ESAHI, em paciente branco, masculino, de 45 anos, que 3 meses após faleceu em ICC, e que apresentava endocardite infecciosa aguda e embolia cerebral. Houve comprovação microscópica. A história familiar revelava morte súbita em dois dos seus filhos, ambos masculinos, aos 15 e 17 anos, respectivamente.

A partir destes dados, resolvemos estudar os 7 membros restantes desta família (esposa e filhos), sendo todos de cor branca, 2 do sexo masculino (12 e 20 anos) e outros 5 do sexo feminino (esposa - 47 anos. e filhas 23, 18, 16, 13, respectivamente). A idade média foi de 17 anos para os filhos (fig. 1).

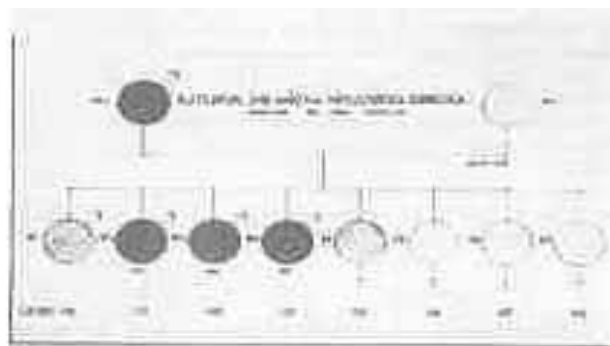


Fig. 1 - Diagrama- Círculos pretos: portadores da doença falecidos. Círculos tracejados: portadores da doença vivos. Círculos brancos: normais. MS: Morte súbita.

Foi realizado estudo clínico, eletrocardiográfico, radiológico, ecocardiográfico e fonomecanocardiográfico em todos os membros, com exceção do paciente de 12 anos que, durante o estudo, teve morte súbita. Neste último, foi feita a necropsia. O cateterismo (direito e esquerdo) foi realizado em dois pacientes.

**Caso 1** - S.O.D.C., 16, anos, feminina, com precordialgia mal definida e tonturas aos grandes esforços. Ao exame físico apresentava: bom estado geral com desenvolvimento pândero-estatural normal, pulsos carotídeos visíveis com expansão rápida, pressão arterial de 100 x 80 mm Hg; duplo impulso no 5° EIE na LHE; bulhas normofonéticas, 4ª bulha em AM; sopro sistólico de ejeção ++/++++ ao longo do BEE, melhor audível no V EIE. Aparelho respiratório e abdômen sem alteração. Eletrocardiograma: ritmo sinusal, com PR curto e onda delta; ondas Q patológicas em DI e aVL. Radiografia de tórax (PA, OAE, OAD): discreto aumento da câmara ventricular esquerda. O fonomecanocardiograma mostrava 1ª bulha acentuada; 2ª bulha com componentes próximos; 4ª bulha; SS de ejeção proto e meso; PC digitiforme (fenda mesossistólica); TEC muito

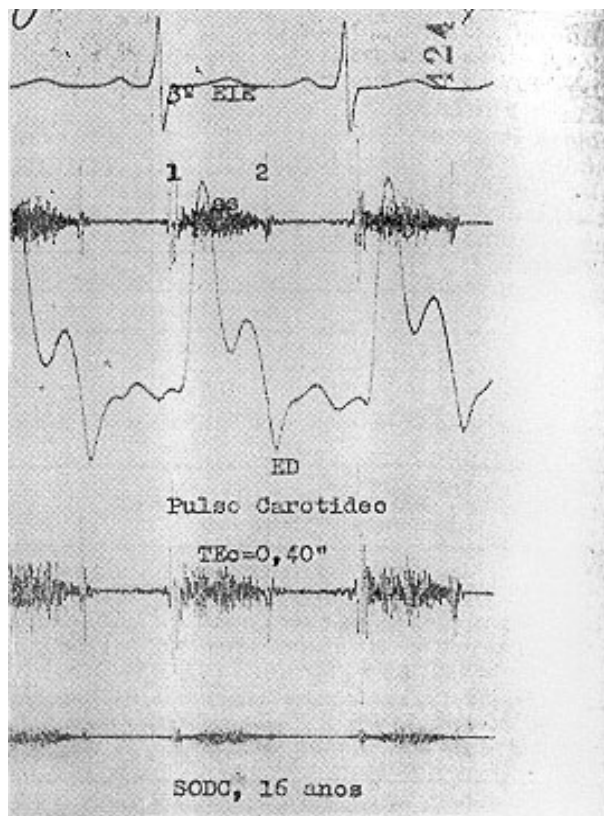


Fig. 2 - Caso 1- PC digitiforme com fenda mesossistólica.

prolongado (0,40 s) (fig. 2). ACG-VE com fase sistólica normal, onda elevada (24% em relação ao total do traçado).

O ecocardiograma mostrava hipertrofia desproporcional do septo IV em relação à parede livre do VE, movimento anterior sistólico do folheto anterior da válvula mitral, tocando o septo IV e depressão mesossistólica dos folhetos aórticos.

O estudo hemodinâmico revelou elevação da PS de VD (45 mm Hg), com discreto gradiente para a AP (10 mm Hg). A curva de pressão na artéria braquial e aorta ascendente apresentava sulco na mesossístole com primeiro pico mais alto de inscrição rápida e o segundo de inscrição mais lenta. Havia gradiente entre ápex de VE e via de saída de VE (54 mm Hg) - A angiocardiorrafia revelou no VD discreta projeção do septo IV hipertrofiado e no VE falha de enchimento por importante hipertrofia da zona trabeculada e configuração anormal (concauidade na margem Infero-direita e convexidade na súpero esquerda) Valva mitral. competente e ar. terias coronárias normais (fig. 3).

**Caso 2** - R.D.C., 20 anos, masculino, há 2 anos apresentava dispnéia aos grandes esforços que posteriormente evoluiu para médios esforços e precordialgia atípica. Negava tonturas Ou síncope. Ao exame físico apresentava: bom estado geral, desenvolvimento pândero-estatural normal, pulsos normais, pressão arterial 120 X 80 mm Hg; precórdio sem anormalidades à inspeção e palpação; bulhas rítmicas com I., bulha acentuada no foco mitral; 4ª bulha audível em

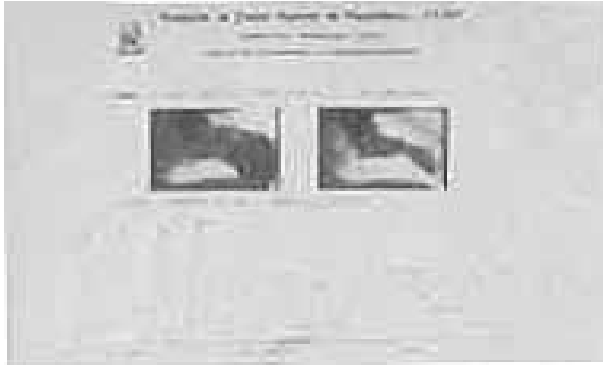


Fig. 3 - Caso 1- gradiente interventricular- 54mm Hg. Angio esquerda revelando grande hipertrofia da zona beculada com configuração anormal de sua cavidade.

AM; sopro sistólico ++/++++ de ejeção ao nível do BEE, melhor audível no 3° EIE. Aparelho respiratório e abdômen normais. Eletrocardiograma: ritmo sinusal com PR curto e onda delta; ondas Q patológicas em DI, aVL, VS e V6 com R importante em VI e V2; alterações difusas de repolarização; discreta sobrecarga ventricular esquerda. Radiografia do tórax (PA,OAE, OAD) revelava discreto aumento da câmara ventricular esquerda.

O fonomecanocardiograma revelava 4° bulha; 1° bulha acentuada; 2° bulha com desdobramento paradoxal; SS de ejeção (meso) de média intensidade ++/++++, pulso carotídeo com fenda mesossistólica e entalhe dicrótico nítido; TEC normal (0,32 s); PV com relação A/V normal, com depressão “Y” rasa; ACG VE com onda A anormalmente elevada (53% em relação ao total do traçado); fenda mesossistólica e abaulamento telessistólico.

O ecocardiograma mostrava hipertrofia desproporcionada do septo IV em relação à parede livre do VE, movimento anterior sistólico do folheto anterior da valva mitral tocando o septo IV e depressão mesossistólica dos folhetos aórticos (fig. 4).

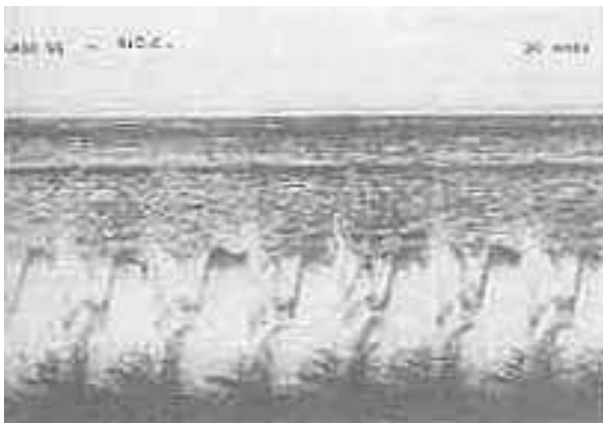


Fig. 4 - Caso 1- Grande hipertrofia do septo IV e movimento interior sistólico. (MAS).

O estudo hemodinâmico revelou elevação da pressão sistólica do VD (43 mm Hg), com discreto gradiente para a artéria pulmonar (8 mm Hg). A curva de pressão na artéria braquial e aorta ascendente apresentava sulco na mesossístole. Não havia gradiente entre VE-ápex, via de saída do VE e aorta, mesmo após batimentos extrasistólicos. A angio esquerda mostrou as mesmas características do caso 1. Artérias coronárias normais e valva mitral competente (fig5).

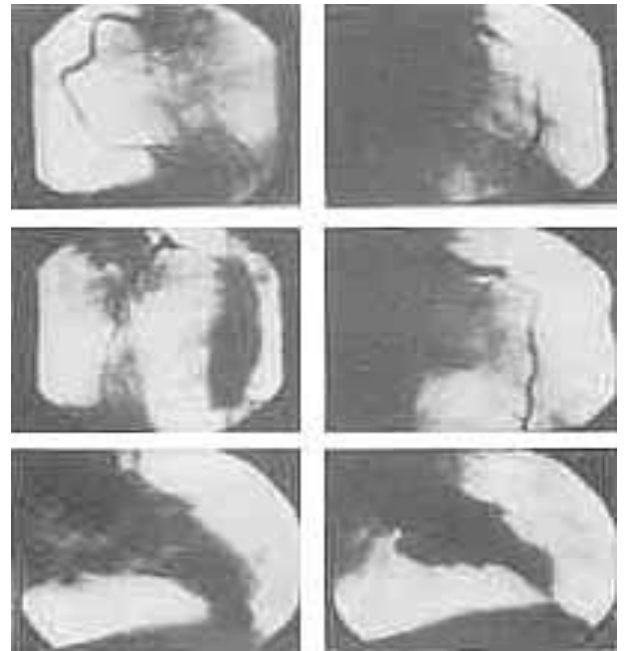


Fig. 5 - Caso 2- Angio esquerda sístole-diástole, mostrando grande hipertrofia com configuração anormal do VE. Artérias coronárias normais.

**Caso 3** - R.D.C., 12 anos, masculino, assintomático. O exame físico mostrava: bom estado geral, desenvolvimento pândero-estatural normal, pulsos normais, pressão arterial de 120 x 80 mm Hg; precórdio sem anormalidades à inspeção e palpação; bulhas rítmicas, normofonéticas, com 4ª bulha em área mitral, SS de ejeção ++/++++ melhor audível no 3° EIE. No eletrocardiograma: ritmo sinusal, PR curto sem onda delta, onda Q patológicas em DI e aVL. (fig. 6).

Antes da complementação diagnóstica, o paciente teve morte súbita, durante esforço físico. O diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica foi comprovado à necrópsia: 1) macroscopicamente, grande hipertrofia assimétrica de VE e aumento dos músculos papilares, com cavidade ventricular pequena (fig. 7); 2) histologicamente, intensa hipertrofia desordenada e desarranjo das miofibrilas (fig. 8).

**Casos 4, 5, 6 e 9** - Não apresentavam anormalidades.

**Caso 7** - A.D.C., 17 anos, masculino, assintomático (relato materno). Apresentou morte súbita não relacionado ao esforço físico, 5 anos antes do início deste estudo.

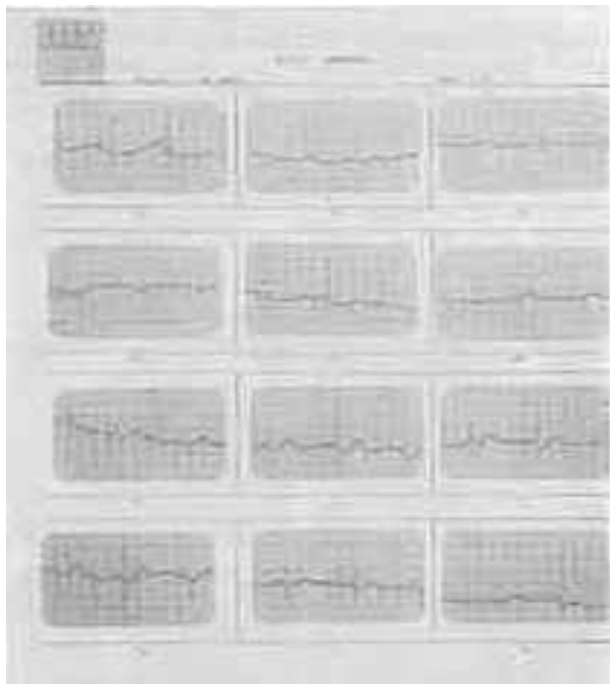


Fig. 6 - Caso 3- Ritmo sinusal, PR curto, ondas Q patológicas em D1 a aVL.

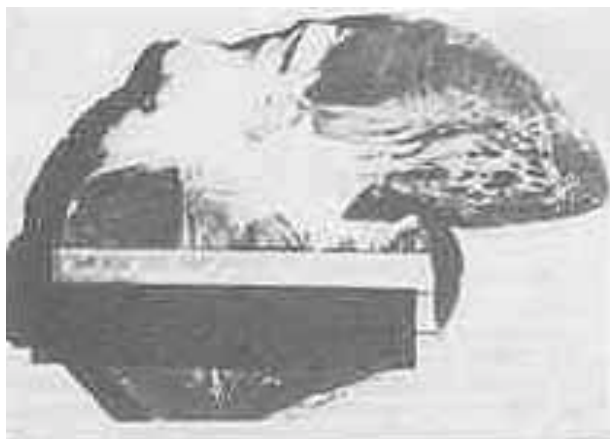


Fig. 7 - Caso 3- Acentuada hipertrofia (3cm) localizada no miocárdio justaórtico.

Caso 8 - M.D.C., 15 anos, masculino, queixava-se de dispnéia aos esforços (relato materno), apresentando morte súbita 3 anos antes do início deste estudo, durante esforço físico.

### COMENTÁRIOS

O primeiro relato abordando o caráter familiar da ESAHI data de 1952, quando Davies<sup>10</sup> a descreveu em 6 membros de uma família. Desde então, vários autores têm confirmado este achado, enfatizando sua transmissão por gem autossômico dominante de elevada penetrância<sup>6-16-18-20</sup>. Hoje, admite-se que um terço daqueles acometidos

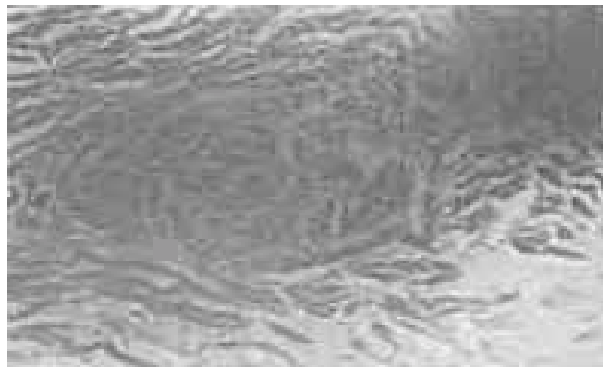


Fig. 8 - Caso 3- Intensa hipertrofia desordenada e desarranjo da miofibras.

tenham história familiar caracterizada, enquanto a maioria dos casos é considerada como esporádica (ou não familiar)<sup>6-16</sup>. A necessidade de diferenciar os casos geneticamente transmitidos dos esporádicos, principalmente através de estudo não invasivo, prende-se ao fato de que os casos familiares parecem ter um curso natural mais grave<sup>6</sup>.

Em nosso estudo, a morte súbita ocorreu em 3 membros da família, todos do sexo masculino (casos 3, 7 e 8), aos 12, 15 e 17 anos respectivamente (idade média de 15 anos). O caso 3 teve comprovação microscópica. Embora não tenhamos confirmação diagnóstica nos casos 7 e 8, pressupõe-se que eram portadores desta doença. Dos 3 com morte súbita, dois deles (casos 3 e 7) eram assintomáticos e o outro queixava-se de dispnéia. Braunwald<sup>6-22</sup> relatou maior frequência de morte súbita, na forma familiar, em pacientes jovens, masculinos, nem sempre relacionada aos esforços físicos e menos frequente após 20 anos de idade, assim como ausência de relação entre sintomatologia prévia e gradiente sistólico intraventricular com morte súbita. Admite-se hoje ser a presença de arritmia o achado mais importante que o aspecto hemodinâmico em relação à morte súbita. Estudos recentes comprovaram, através do Holter, a alta frequência de arritmias ventriculares multifocais, taquicardias ventriculares e supraventriculares, as quais não foram evidenciadas pelo ECG de repouso ou de esforço<sup>21</sup>.

A necrópsia realizada no genitor e no caso 3 mostrou a disposição das miofibrilas com características de desarranjo típico e hipertrofia mais pronunciada no septo IV, como descrito por Teare<sup>2</sup>. A importância do desarranjo histológico é enfatizada como pertencente à forma familiar, embora trabalhos recentes comprovem que mais importante é o percentual de área do septo IV ocupado pelo desarranjo<sup>23,24</sup>. Isto por que esse fato pode ocorrer em outras doenças cardíacas, congênitas ou adquiridas, e mesmo em pessoas normais<sup>23,24</sup>.

Darsee e col.<sup>25</sup> sugerem que haja forte relação na forma familiar (geneticamente transmitida) com antígenos HLA B5 e B12 em contraste com a forma esporádica, ou outras formas de cardiomiopatia hipertrófica, onde aqueles antígenos não foram significativamente detectados.

Tal conclusão foi contestada recentemente por Bloch e col.<sup>26</sup>.

Em relação ao quadro clínico, nossos pacientes apresentaram como queixas principais: dispnéia, precordialgia e tonturas. Não havia relato de síncope. O genitor com 45 anos apresentou ICC, após desenvolver fibrilação atrial e endocardite infecciosa na fase final da doença. A ICC é achado pouco freqüente nesta enfermidade e o seu agravamento é descrito após fibrilação atrial ter sido instalada<sup>6-22</sup>. Esta arritmia está presente em apenas 5% dos casos.

A endocardite infecciosa não é freqüentemente encontrada nos casos de ESAHI, ocorrendo apenas entre 5 a 9 %, sendo mais comumente localizada no trato de saída do VE, nas cordoalhas tendinosas e nas valvas aórtica e mitral<sup>6-27-28</sup>. Em nosso paciente, a endocardite comprometeu a valva mitral. Sugere-se que o endocárdio traumatizado pelo movimento anterior sistólico do aparelho valvar mitral e a presença de placa endocárdica septal na via de saída do VE propiciem substrato para posterior infecção<sup>29</sup>.

O eletrocardiograma foi anormal em todos os pacientes portadores da doença, sendo que os achados mais freqüentes foram: presença de onda Q, PR curto e onda delta, sem QRS alargado. Fibrilação atrial, foi encontrada apenas no genitor. Braunwald verificou a presença mais acentuada de onda Q nos casos familiares que nos esporádicos, assim como vários relatos têm enfatizado a presença de síndrome de pré-excitação associada à ESAHI<sup>6-30-31</sup>.

O fonomecanocardiograma (FMCG) foi utilizado durante muitos anos como principal meio não invasivo diagnóstico da ESAHI, principalmente através da análise do pulso carotídeo, apexcardiograma de VE e pulso venoso. O PC e o ACG-VE, traduzindo a hemodinâmica do VE, apresentam-se com características definidas nos casos típicos, como nos nossos pacientes (PC com entalhe mesossistólico e ACG-VE em dois picos) e nos casos atípicos, o uso de manobras e drogas provocadoras, poderá ajudar a esclarecer o diagnóstico. O PV traduz a hemodinâmica VD, e pode ser anormal nos casos em que esta cavidade esteja comprometida- ou quando o septo IV obstruir a via de saída do VD (fenômeno de Bernheim), dificultando o esvaziamento atrial direito nesta cavidade<sup>32-35</sup>.

A ecocardiografia, como meio não invasivo, ao avaliar o septo IV, a parede livre do VE, as cavidades atriais e ventriculares e valvas, forneceu novas e importantes informações para melhor compreensão da ESAHI. Deste ponto de vista, os achados mais importantes são hipertrofia desproporcionada do septo IV em relação à Parede posterior do VE e movimento anterior sistólico do aparelho valvar mitral. (MAS), sendo este o responsável pela obstrução da via de saída do VE, achados estes encontrados em nos pacientes.

O estudo familiar, utilizando o ecocardiograma, é considerado hoje o método mais satisfatório de diagnóstico diferencial entre ESAIII, genética e as não genéticas<sup>16-36</sup>.

Apesar de haver relato da diminuição ou desaparecimento do mas da valva mitral, após uso de bloqueador beta adrenérgico, em nossos pacientes não observamos tal fato, a despeito do uso de doses significativas (320 mg/dia ou mais) de propranolol<sup>37</sup>.

O cateterismo esquerdo (caso 1) apresentava um gradiente intraventricular de 54 mm Hg e, no caso 2, não foi detectado. O cateterismo direito apresentava elevação da pressão sistólica e discreto gradiente VD/artéria pulmonar em ambos. A angio direita (caso 1) mostrava projeção do septo IV para o VD (fenômeno de Bernheim), o que demonstra comprometimento do VD, embora discreto. Ainda que esta afecção envolva mais freqüentemente o VE, pode encontrar-se envolvimento simultâneo dos ventrículos e há relato de um caso com obstrução somente na via de saída do VD<sup>6</sup>.

O fato de não encontrarmos gradiente pressórico no cateterismo esquerdo (caso 2), mesmo em batimento pós extra-sistólico, apesar de não termos realizado manobras provocadoras de obstrução da via de saída do VE (isoproterenol e nitroglicerina), poderá ser melhor entendido se levarmos em consideração que uma das características mais importantes da doença é a extrema variabilidade hemodinâmica, a ponto de estudos seriados mostrarem variações significativas e, até no mesmo exame, ter sido constatado um gradiente no início maior que no fim do mesmo. Estes aspectos podem distinguir a ESAHI de outras formas de obstrução da via de saída do VE. Saliente-se que em 6 dos 64 casos estudados por Brauriwald<sup>6</sup> todas as manobras realizadas na tentativa de detectar gradiente pressórico intraventricular esquerdo foram infrutíferas. Isto não invalidou o diagnóstico pela presença marcante de outras características próprias, as quais também estavam presentes no caso 2, sem gradiente detectável.

Em relação ao tratamento, os nossos dois pacientes tornaram-se assintomáticos com uso de propranolol (casos 1 e 2 com 320 e 480 mg/ dia) respectivamente. Frank e col.<sup>38</sup> recentemente relataram num estudo com 5 anos de "follow-up" de 22 pacientes, ausência de morte súbita quando os pacientes tomavam doses superiores a 320 mg/dia, embora outros relatos mostrem que mesmo em doses muito mais elevadas (até 800 mg/dia) não haja proteção contra arritmias mais graves<sup>21</sup>.

Mais recentemente, tem sido relatado o uso de bloqueadores do cálcio (verapamil), também com bons resultados, em relação à sintomatologia, principalmente naqueles que apresentam efeitos indesejáveis ao uso do bloqueador beta-adrenérgico<sup>39</sup>.

A cirurgia (miotomia-miectomia) atualmente é indicada somente naqueles pacientes que, tendo gradiente comprovado, não respondam ao tratamento clínico ou refratários a este, após melhora inicial<sup>40-42</sup>.

Apesar da melhora sintomatológica que se observa, tanto com o tratamento clínico como cirúrgico, não dispomos até o momento de dados concretos para afirmar com certeza, que qualquer forma de tratamento possa alterar a evolução natural da doença, assim como a ocorrência da morte súbita<sup>43</sup>.

## SUMMARY

After idiopathic hypertrophic subaortic stenosis (IRSS) was confirmed in a 45 year old man, who died from infective endocarditis and congestive heart failure, his family was studied.

The medical history of the family revealed two cases of sudden death in two of his children. The seven remain members, including his wife, were, submitted to the following evaluations: clinical, electrocardiograph, radiology, phonomechanocardiographic, echocardiograph and hemodynamic.

Three new cases of IHSS were diagnosed among the children and, during the study, one of them suffered sudden death.

The authors researched all available literature on the matter and call special attention to the familial character of this pathology, as well as the incidence of sudden death in asymptomatic bearers.

Also, when such a case is discovered in one family member, a through family study is imperative using noninvasive techniques, such as phonomechanocardiography and echocardiography. When used together, these two methods increase diagnostic sensitivity.

Despite improved diagnostic procedures today, as revealed in both the literature and in our series, there is no concrete proof suggesting that clinical or surgical treatment alters the natural evolution of the disease or the occurrence of sudden death.

## REFERÊNCIAS

1. Maron, B. S.; Epstein, S. E. Hypertrophic cardiomyopathy: A discussion of nomenclature. *Al. J. Cardiol.* 43: 1242, 1979.
2. Teare, R. D. Asylectrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br. Heart J.* 20: 1, 1958.
3. Wigle, E. D.; Heilbecher, R. Q.; Gunton, R. W. Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing luscular subaortic stenosis. *Circulation.* 26: 325, 1962.
4. Goodwin, J. F.; Oakley, C. L. The cardiomyopathies. *Br. Heart J.* 34: 345, 1972.
5. Henry W. L.; Clark, C. E.; Epsteino S. E. Asyl letric septal hypertrophy. Echocardiographic identification of pathognolonic anatolic abnorinality of IHSS. *Circulation*, 47: 225, 1973.
6. Braunwald, E.; Laihbrew, C. T.; Rockoff ' S. D.; Ross, Jr. , J.; Lorrow, A. G. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation.* 29 (supl. 4): 1, 1964.
7. Goodwin, J. F. Obstrutive cardiomyopathy. *CardionPrat.* 52: 69, 1968.
8. Pearce, A. G. E. The histochemistry and electron microscropy of obstrutive cardiomyopathy. *Ciba Foundation Symposium on cardiomyopathies.* Little Brown Boston. 1964. p. 132.
9. Schminke, A. Uber Linkseitige. LuskuLose Conustenosen. *Dtsch Led. Wochenschr* 33: 2082, 1907.
10. Davies, L. J. A falimial heart disease. *Br. Heart J*14: 206, 1952.
11. Brock, R. C. FunctionaL obstruction of the Left ventricle (acquired subaortic stenosis). *Guys Hosp Rep* 116: 221, 1957.
12. Shah, P. L.; Graliak, R.; Kraler, D. H. ULtrasound Location of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstrutive cardiomyopathy. *CircuLation*, 40: 3, 1969.
13. King, J. N.; DeLaria, A. N.; Reis, R. L.; Bolton, L. P.; Dunn, L. J.; Lason, D. T. Echocardiographic assesslent of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis *Chest*, 64: 723, 1973.
14. Rossen, L. R.; Goodlan, D. J.; Ighal, R. E.; Popp, R. L. Echocardiographic criteria in diagnosis of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 50: 747, 1974.
15. Tajik, A. J.; Giuliani, E. R. Echocardiographic observations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Layo CLinic Proc.* 49: 89, 1974. 16. ]
16. Clark, C. E.; Heg Z, W. L.; Epstein, S. E. Parnilial prevalence tic translission of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *N. Engl. J. Led.* 2ag: 709, 1973.
17. Weber, D. J.; Gould, L.; Schaffer, A. n. A falyly with idiopathic lycocardial hypertrophic. *Al. J. Cardiol.* 17: 419, 1966.
18. Kariv, I.; Kreiles, B.; Sherf, L.; Feldlan, S.; Rosenthal, T. Familiar cardiomiopathy: A review of LL families. *Al. J. Cardiol.* 28: 693, 1971.
19. Hollan, A.; Goodwin, J. F.; Teare, D.; Renwick, i W. A falyly with obstrutive cardiomyopathy (sYle: trical hypertrophy) *Br. Heart J.* 22: 449, 1960.
20. Bishop, J. L.; Calpbell, L.; Wyn Jones, E. Cardiomyopathy in four lelbers of a falyly. *Br. Heart J.* 24: 715, 1962.
21. William, J.; Lckenna, ; Chetty, S.; Oakley, C. L.; Goodwin, J. Arrythlia in bypertrophic cardiolyd)pathy; Exercise electrocardiographic and 48 hour albu. Latory assesslent with and without beta adrenergic bnocking therapy. *Al. J. Cardiol.* 45 (1): 1, 1980.
22. Frank, S.; Braunwald, E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: clinical analysis of n26 patients with elphrasis on natural history. *Circulation.* 37: 759, 1968.
23. Laron, B. J.; Roberts, W. C. Quantitative anany,i, of cardiac luscle ceLL disorganization in the ventricuLar septul of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 59: 689, 1979.
24. Isner, J. L.; Laron, B. J.; Roberto S. W. C. Colparison of alount of lycocardial cell disorganization in operatively excised septectoly specilens with alount observed at necropsy in 18 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Al. J. Cardiol.* 46: 42, 1977.
25. Darsee, J. R.; HeylsfieLd, S. B.; Nutter, D. O. Hipertrophic cardiomyopathy and hulan Leukocyte antigen Linkage. *N Engn. J. Led.* 300: 877, 1979.
26. Bloch, A.; Crittin, J.; Barras , C.; Jeannet, Lv Hypertrophic cardiomyopathy and HLA. *N. Engn iv ledv* 302 (18): L033, 1980.
27. Linhart, J. N.; Taynor, N. Jv BacteriaL endocarditis in a patient with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *CircuLation.* 34: 595, n966.
28. Wang, K.; GobeL, F. L. Gleason, D. F. BacteriaL endocarditis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Alv Heartr J.* 89: 359, 1975.
29. Thierry, H. L.; Stephen, L. F.; LordecAL, K.; Lichaell, O.; Robert, F.; Edlund, H. S. LuraL vegetations at the side of endocardial traula in infective endocarditis colpicating idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Al. J. CardioL.* 44: 569, 1979.
30. WestLakeo R. E.; Cohen, w.; wilnis, W. H. wondfParkinson White syndrole and faliLiaL cardiogelyAl. *Heart J.* 34: 314, L962.
31. Van Dal, R. T.; Roos, J. P.; Durrer, D. Electrical activation of ventricles in interventricular septul and hypertrophic, obstrutive cardiomyopathy. *Br. Heart J*34: no, 1972.
32. FischLeder, B. Exploracion cardiovascular y for. Olecanocardiografia clinica. La prensa Medica México, 1966. 1978.
33. Basta, L. L.; Bettinger, J. J. The cardiac impulse: A new Look at an aoL art. *Al. Heart J.* 97: 96, 1979.
34. Loreira, C. R. P.; Carvalho, F. R.; Mesquita, Jr. JD.; Oliveira, Jr. W.; Florbnccio, i. L.; Mesquita, EG.; Cantarelni, E. L.; Oliveira, L. F. S. Miocardiopatia hipertrófica: estudo fonolecanocardiografico dt ula falilia. *Arq. Bras. Cardiol.* 36 (supl. D): 107, L980.
35. Aguiar, E. A.; Couto, A. A.; lelo Jr. L. G.; Corr6a, F. R.; Carneiro, R. D. Estudo fonolecanocardiográfico das cardiomiopatis hipertrdficas. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 351, 1980.
36. Thevenard, R. S.; Lorcef, F. A. P.; Fuks, J.; Lunvk R. L.; Azevedo, A. C. Incidu ncia faliliar de hipetrofia septal assilétrica. *Estudo ecocardiografivfico.* *Arq Bras. Cardiol.* 29 (SUPL. D): 95, 1976.
37. Popp, R. L.; Harrinson, D. C. ULtrasound in diagnosis and evaluation of therapy of idiopathic by pertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 40: 905, L969.
38. Frank, L. J.; Abdulla, A. L.; Canedo, d. J.; Saylor, R. E. Long, terl ledical lanagelent of hypertrophic obstrutive cardiomyopathy. *Al. j. Cardiol.* 42: 993, 1978.
39. Rosing, D. R.; Kent, K. L.; Laron, B. j.; Epstein, SE. Verapamil therapy: A new approach to pharlacologic treatlent of hypertrophic cardiomyogvtly II Effects on exercise capacity and syntropic status. *Circulation*, 60: 1208, 1979.
40. Epstein, S. E.; Lorrow, A. G.; Henry, H. L.; Clark, C. E. The role of operative treatment in patient

- with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation*, 48: 677, 1973.
41. Lorrow, A. G.; Reitz, B. A.; Epstein, S. E.; Henry, I. I. L.; Conkle, D. L.; Itcoitz, S. B.; Redwood, D. R. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation*, 52: 88, 1975.
  42. Winkle, E. D.; Adellan, A. G.; Felderhof, C. H. Medical and surgical treatment of the cardiomyopathies. *Circ. Res.* 34: 35 (suppl 11): 196, 1974.
  43. Morrow, A. G.; Koch, J. P.; Laron, B. J.; Kent, K.; Epstein, S. E. Left ventricular hypertrophy and hypertrophy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and previous cardiac arrest. *Am. J. Cardiol* 46: 313, 1980.