

## A Cardiomiopatia Hipertrófica em Condições Especiais - Criança, Adolescente e Idoso

Beatriz Piva e Mattos, Adão G. de Mattos  
Porto Alegre, RS

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) caracteriza-se por hipertrofia miocárdica de caráter predominantemente assimétrico, com preferencial envolvimento do ventrículo esquerdo (VE).

Referências isoladas a essa afecção datam do século passado<sup>1,2</sup> e do início deste<sup>3</sup>. Todavia, estudos sistemáticos somente surgiram décadas após. Brock<sup>4</sup> evidenciou, como achado transoperatório, a obstrução funcional do VE, equal atribuiu à estenose aórtica subvalvar adquirida. Teare<sup>5</sup> descreveu à necropsia, uma série de 8 pacientes jovens com morte súbita, que apresentavam hipertrofia assimétrica do coração, como manifestação comum. Braunwald e col<sup>6</sup> sugeriram a denominação estenose subaórtica hipertrófica idiopática e Wigle e col<sup>7</sup> concluíram tratar-se de estenose subaórtica muscular. Coube a Goodwin e col<sup>8</sup> identificá-la como forma obstrutiva de cardiomiopatia, incluindo-a nesse grupo de doenças, como entidade clínica individualizada. Estudos subseqüentes<sup>9-16</sup>, favorecidos pelo advento da cineangiocardiografia e da ecocardiografia, possibilitaram a posterior descrição das principais manifestações clínicas, morfológicas e funcionais da doença.

A CMH apresenta distribuição geográfica universal. Incide em qualquer latitude, sem distinguir áreas climáticas ou grupos raciais<sup>17</sup>. Ocorre em ambos os sexos, em todas as faixas etárias, do nascimento à 8ª década<sup>14,15</sup>. Embora possa ser evidenciada precocemente em lactentes, crianças e adolescentes<sup>15</sup> é, habitualmente, diagnosticada entre 20 e 30 anos. Manifestações sintomáticas surgem, com maior freqüência, entre 20 e 40 anos<sup>9,14,17</sup>. Um número crescente de casos em indivíduos com mais de 65 anos vem sendo registrado nos últimos anos<sup>18</sup>.

A CMH não apresenta incidência expressiva na população. Os dados epidemiológicos tendem a projetar cifras superestimadas, pois fundamentam-se em informações oriundas de centros de referências, em hospitais terciários. No estudo empreendido pela *Mayo Clinic*, em Olmsted County<sup>19</sup>, a incidência de CMH, no período 1979-84, foi de 3,6 casos/100.000 habitantes/ano. A análise de uma série consecutiva de 714 pacientes ambulatoriais não-selecionados, submetidos à avaliação ecocardiográfica, em instituição não-hospitalar, revelou a ocorrência de CMH em 0,5% dos casos<sup>20</sup>. Em recente

estudo epidemiológico, em 4.243 pacientes, entre 23 e 35 anos, o diagnóstico de CMH foi estabelecido em 0,12% dos casos<sup>21</sup>. Esses dados não devem ser integralmente extrapolados para a população normal, mas podem fornecer estimativa sobre a prevalência da doença.

A patogenia da CMH é ainda desconhecida. Goodwin<sup>17</sup> atribuiu a orientação anormal das miofibrilas a possível distúrbio genético, afetando a ação das catecolaminas sobre o miocárdio durante o desenvolvimento embrionário. Perloff<sup>22</sup> considerou que a excessiva estimulação catecolamínica sobre receptores miocárdicos impediria a regressão da hipertrofia septal e do padrão histológico, evidenciado durante a vida fetal. O desarranjo miofibrilar resultaria em contração isométrica que estimularia ainda mais a progressão da hipertrofia. É provável a participação de múltiplos mecanismos, afetando a atividade dos fatores de crescimento celular, a sensibilidade dos receptores miocárdicos às catecolaminas e a regulação dos canais de cálcio e do cálcio citosólico<sup>14,23</sup>.

A CMH tem caráter familiar e é geneticamente transmitida através de herança autossômica dominante em, aproximadamente, 50% dos pacientes<sup>15</sup>. A ocorrência de casos esporádicos, em cerca de 45% dos portadores da doença, seria atribuída à reduzida penetrância do gen, à herança autossômica recessiva ou, ainda, indicaria a possibilidade de múltipla etiologia<sup>15</sup>. Foram identificadas mutações em gens localizados nos cromossomos 14, 1, 15 e 11<sup>24-26</sup>. Esses gens codificam a miosina beta-cardíaca de cadeia pesada, troponinaT e alfa-tropomiosina. O significado das mutações na patologia molecular da CMH não é integralmente conhecido. Determinadas mutações associam-se a manifestações clínicas e prognósticas mais graves<sup>27</sup>. Entretanto, pacientes com a mesma mutação podem diferir quanto à expressão fenotípica, indicando a provável interação com outros gens ou com fatores ambientais. O diagnóstico de portadores assintomáticos pode ser realizado, em formas familiares com mutação já identificada, através da análise genética de linfócitos circulantes<sup>28</sup>, ainda que não haja consenso a respeito de sua aplicação sistemática em grupos afetados<sup>29</sup>.

A CMH constitui-se em entidade complexa, com amplo espectro de manifestações morfológicas e funcionais. A hipertrofia miocárdica e o desarranjo miofibrilar caracterizam a doença e são evidenciados em grau, extensão e localizações variáveis<sup>11,14,30</sup>.

O desarranjo miofibrilar incide em 95% dos casos<sup>15</sup>. Em 90%, afeta ao menos 5% do miocárdio, embora envolva, habitualmente, 30 a 50% do tecido examinado<sup>30</sup>. Pode incidir em outras afecções acompanhadas por

hipertrofia miocárdica ou em corações normais, em pequenos focos que não representam mais do que 5% da massa miocárdica<sup>14,30</sup>. O desarranjo miofibrilar expressaria anomalia intracelular, afetando a organização especial dos miofilamentos e, certamente, favoreceria o desenvolvimento de arritmias e de disfunção ventricular<sup>13-15</sup>. A desorganização celular não se restringe apenas às áreas com maior espessura parietal<sup>31</sup>. Pode ocorrer em segmentos ventriculares com mínima hipertrofia, assim como em famílias afetadas, manifestar-se em indivíduos com massa miocárdica normal<sup>32</sup>.

A hipertrofia miocárdica constitui-se na principal manifestação da CMH e é responsável pelos distúrbios funcionais que caracterizam a doença. É usualmente difusa e predomina ao nível do septo interventricular. A hipertrofia septal está presente em 80% dos casos<sup>11</sup>. Pode ser maciça e envolver o septo homogeneamente ou afetar apenas a face anterior ou as regiões basais<sup>11,14</sup>. Ocasionalmente, é mais intenso no terço médio do septo<sup>10,12,33</sup> ou na região apical<sup>34</sup>. Em 50% dos casos, estende-se à parede antero-lateral do VE<sup>11,14,35</sup>. Pode ser extremamente localizada e de mínima magnitude, acometendo outros segmentos, isoladamente, como o septo posterior, a parede antero-lateral ou a região apical do VE<sup>11</sup>. Pode haver comprometimento simultâneo do ventrículo direito (VD)<sup>12,36</sup>. A hipertrofia ventricular é, essencialmente, assimétrica<sup>5,10,18</sup>. Formas verdadeiramente simétricas são raras<sup>14,15</sup>, não excederiam 2% dos casos<sup>11</sup>, embora já tenham sido evidenciadas em percentual maior<sup>35</sup>. Há relação inversa entre a severidade da hipertrofia e a faixa etária<sup>37</sup>. Em adultos, a espessura parietal e os diâmetros ventriculares permanecem geralmente inalterados com a evolução da doença<sup>38</sup>. Em cerca de 10% dos casos, há tendência à gradual redução da hipertrofia e ao aumento progressivo da cavidade do VE<sup>39</sup>. O desenvolvimento de dilatação ventricular conduz à disfunção sistólica e confere pior prognóstico a esses pacientes. A hipertrofia septal assimétrica é observada em 5% dos adultos portadores de outras cardiopatias congênicas ou adquiridas<sup>30</sup>.

A extensão e a distribuição da hipertrofia são os principais determinantes da ocorrência de obstrução ventricular, a qual incide em 25% dos casos diagnosticados em adultos<sup>15</sup>. A hipertrofia das regiões basses do septo associada a anomalias morfológicas da valva mitral propiciam a redução anatômica da via de saída do VE e o desenvolvimento de obstrução subaórtica de caráter dinâmico<sup>14,15</sup>. O registro em repouso de gradiente sistólico pode ser induzido, incrementado ou, mesmo, diminuído ou abolido, através de manobras fisiológicas ou intervenção farmacológica<sup>13-15</sup>. A hipercontratibilidade do VE e o conseqüente aumento da velocidade de fluxo pela via de saída, anatomicamente, estreitada determinam, através do efeito Venturi, o abrupto deslocamento dos folhetos da valva mitral contra o septo durante a meso e tele sístole, gerando obstrução subaórtica transitória<sup>14,15</sup>. Nos casos típicos, o movimento anterior sistólico da valva mitral é favorecido pelo maior comprimento do folheto anterior, presente em 45% dos casos com obstrução subaórtica<sup>40</sup>. Inserções anômalas do folheto anterior são também

identificadas, com implantação diretamente no músculo papilar<sup>40</sup>. Aceita-se que quanto mais precoce e prolongado o contato dos folhetos com o septo, maior a obstrução gerada<sup>30</sup>. O movimento anterior da valva influenciaria o desenvolvimento de insuficiência mitral, pelo contínuo traumatismo dessa estrutura, constantemente tracionada contra o septo<sup>41</sup>.

Em certos casos, a obstrução pode ter localização médio-ventricular, em decorrência da aposição dos músculos papilares contra o septo<sup>12-14,33</sup>. Em formas não-obstrutivas, o trato de saída do VE é comparativamente mais amplo, devido a menor hipertrofia do septo nessa região<sup>18</sup>. A cavidade ventricular encontra-se reduzida nas formas com e sem obstrução, em virtude da hipertrofia<sup>5,11,41</sup>. Observa-se grande diminuição do volume ventricular durante a sístole, com virtual eliminação da cavidade durante essa fase do ciclo cardíaco.

O distúrbio funcional comum a formas obstrutivas e não-obstrutivas decorre da marcada hipertrofia ventricular, que produz contração miocárdica vigorosa com relaxamento anormal, complacência reduzida e conseqüente comprometimento do enchimento diastólico<sup>13,15,42</sup>. Essas anomalias são identificadas em 75% dos casos e são as principais determinantes dos sintomas congestivos apresentados por muitos pacientes<sup>15</sup>. Usualmente, a disfunção diastólica é proporcional ao grau de hipertrofia, mas também incide em formas leves com comprometimento localizado<sup>18</sup>.

Caracteristicamente, o VE é hipercinético: o esvaziamento sistólico é precoce e a fração de ejeção (FE) elevada<sup>13-15</sup>. Essas alterações ocorrem na vigência de espessura parietal aumentada, volume diastólico final reduzido ou normal e insuficiência mitral leve ou moderada. O aumento da FE refletiria muito mais a redução do estresse sistólico do que o incremento da contratilidade<sup>42</sup>. É descrito o comprometimento da motilidade segmentar do VE: haveriam áreas hipercinéticas contíguas a segmentos com motilidade normal ou reduzida<sup>43</sup>. Através de avaliação tridimensional com ressonância eletromagnética, é possível observar a grande distorção do VE durante a sístole<sup>44,45</sup>. Haveria aumento da torção em torno do eixo central e da rotação antiorária dos segmentos apicais, sem que se verifique modificação da rotação horária das porções basais<sup>45</sup>, ainda que investigação prévia tenha evidenciado resultados divergentes<sup>44</sup>. O encurtamento circunferencial do septo encontra-se reduzido em todos os níveis, assim como o encurtamento longitudinal dos demais segmentos ventriculares<sup>44,45</sup>. A relação inversa entre a espessura parietal e o grau de depressão da motilidade segmentar decorreria, primordialmente, da redução das forças ativas geradas no miocárdio<sup>46</sup>.

A história natural da CMH caracteriza-se, no adulto, pelo lento e progressivo agravamento dos sintomas<sup>14,47</sup>. A redução do grau de tolerância aos esforços reflete o estabelecimento de grave disfunção diastólica, a piora da insuficiência mitral ou o comprometimento da função sistólica<sup>13-16,47</sup>. O surgimento de dor anginosa traduz, provavelmente, o desenvolvimento de isquemia miocárdica, conseqüente a alterações morfológicas das artérias

intramurais ou à inadequação entre a densidade dos capilares e o aumento da massa miocárdica<sup>14-17</sup>. No entanto, estudo abrangendo uma população de pacientes externos<sup>48</sup> constatou que a história natural da CMH pode ser distinta daquela observada em centros de referência. Determinados subgrupos permaneceriam assintomáticos e não evidenciariam progressiva deterioração clínica.

A morte súbita é uma das complicações mais temidas da CMH. Pode abreviar a sobrevida desses pacientes e incidir mesmo em indivíduos assintomáticos e sem diagnóstico prévio<sup>49-51</sup>. Atinge, anualmente, 2 a 3% dos pacientes adultos<sup>49</sup>. São considerados fatores predisponentes: registro de taquicardia ventricular não-sustentada, diagnóstico realizado antes dos 14 anos, ocorrência de síncope e de história familiar de CMH e morte súbita<sup>49,50</sup>. Existe nítida associação entre a extensão da hipertrofia miocárdica e a incidência de morte súbita<sup>52</sup>. Não há correlação com índices de função sistólica e diastólica do VE<sup>53</sup>. A obstrução não teria participação decisiva como considerado inicialmente<sup>17</sup>. Quanto mais extensa a hipertrofia, proporcionalmente, mais intensos seriam os distúrbios hemodinâmicos que favoreceriam, após colapso circulatório, o desenvolvimento de arritmias fatais<sup>50</sup>.

A ocorrência de formas clínicas distintas, acrescida da ausência de sinais verdadeiramente patognomônicos, poderiam ser interpretados como indicativos de múltipla etiologia<sup>54</sup>. Não obstante, o registro de hipertrofia ventricular de caráter assimétrico, sem causa aparente, e a ausência de diferenças entre formas familiares e não-familiares traduzem, de forma inequívoca, a existência de uma só entidade de caráter eminentemente espectral<sup>17</sup>.

A CMH apresenta características morfológicas, clínicas e evolutivas distintas em crianças, adolescentes e idosos, em relação às formas prevalentes em adultos, as quais justificam a sua abordagem individualizada.

### Lactentes

- A CMH, por se constituir em doença geneticamente transmitida, pode se desenvolver durante a vida fetal e se manifestar ao nascimento. Contudo, na maioria dos pacientes, não tem expressão anatômica no 1º ano de vida, vindo a se exteriorizar, amiúde, durante a infância, adolescência ou apenas na idade adulta<sup>15</sup>. Ainda na atualidade, é identificada em limitado número de casos em crianças com menos de 1 ano. Nesse período, caracteriza-se por determinar manifestações distintas das observadas em outras faixas etárias.

Insuficiência cardíaca grave e progressiva precedida por dispnéia e cianose aos esforços constituem-se nas manifestações predominantes, que se desenvolvem logo após o nascimento ou nas semanas subsequentes<sup>55-58</sup>. Nessa fase, existe marcada hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) com obstrução da via de saída<sup>55,57</sup>. Conseqüentemente, essas crianças evidenciam sopro sistólico de ejeção, grau III ou IV, audível no bordo esternal esquerdo, sem registro de estalido, associado ou não à 3ª

ou 4ª bulha<sup>55,56</sup>. É provável que, pela ausência de sopros, formas obstrutivas passem desapercibidas ou sejam confundidas com outras afecções. O diagnóstico clínico pode estar dificultado, principalmente nas formas biventriculares e os achados serem atribuídos à estenose pulmonar, estenose aórtica, insuficiência mitral ou comunicação interventricular. Em estudo multicêntrico<sup>56</sup>, Maron e col observaram que, num grupo de 20 lactentes, em 14, o diagnóstico não foi inicialmente estabelecido e somente 10 foram identificados no 1º ano de vida.

No recém-nascido, deve ser considerado o diagnóstico diferencial com uma entidade distinta, de caráter transitório e não-familiar, que afeta crianças de mães diabéticas, insulino-dependentes. Essa síndrome caracteriza-se por organomegalia generalizada, hipertrofia septal assimétrica, movimento anterior sistólico da valva mitral, obstrução subaórtica e insuficiência cardíaca, manifestações que regredem espontaneamente ou com tratamento nos primeiros meses de vida<sup>15</sup>.

O eletrocardiograma (ECG), em crianças pequenas, evidencia sobrecarga ventricular direita, ondas R amplas em derivações V<sub>1</sub> e V<sub>2</sub> e ondas Q profundas com duração normal ou aumentada em derivações D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, AVF e V<sub>4-6</sub>. Sobrecarga do VE com complexos rS ou QS em precordiais direitas é registrada em alguns pacientes, acompanhada por alterações do segmento ST e inversão correspondente da onda T<sup>55,56</sup>.

Através do ecocardiograma (ECO) e da cineangiografia, é possível observar HVE, a qual é mais acentuada ao nível do septo interventricular (SIV) e se estende à parede antero-lateral<sup>56</sup>. É freqüente a incidência de obstrução de via de saída do VE, assim como o comprometimento simultâneo do VD com registro de gradiente subpulmonar, tanto em crianças pequenas como nas com maior idade<sup>56</sup>. A significativa prevalência de envolvimento obstrutivo à direita contrasta com sua excepcional incidência em adultos, o que sugere regressão espontânea do processo ou a possibilidade de se tratar de associação precocemente fatal<sup>56</sup>. Embora a espessura parietal em crianças com CMH possa variar entre 1,3 e 3,0cm, a média observada no 1º ano de vida é de 1,6cm<sup>56,58</sup>, significativamente menor daquela evidenciada em adolescentes e adultos<sup>37</sup>.

O desarranjo miofibrilar mostra-se tão extenso e intenso quanto em outras faixas etárias<sup>59</sup>. Crianças e fetos normais ou com outras cardiopatias podem apresentar, incidentalmente, desorganização celular restrita a pequenos focos. Ainda que essas manifestações não sejam inteiramente patognomônicas, hipertrofia assimétrica associada a padrão histopatológico característico apresenta alta sensibilidade e especificidade diagnóstica<sup>57</sup>.

O coração normal, em desenvolvimento, também apresenta hipertrofia septal, a qual é particularmente mais intensa nos estágios iniciais da vida embrionária<sup>60</sup>. Está presente em 90% dos embriões e dos fetos menores, em 65% dos fetos maiores e em 25% das crianças com cardiopatias congênitas<sup>30,59</sup>. Duas semanas após o nascimento, apenas 2% dos neonatos apresentam hipertrofia septal. Em embriões, a relação septo/parede livre do VE

é <sup>32,60</sup>. Após o nascimento, ocorre regressão da hipertrofia septal e desenvolvimento da parede livre, havendo involução da assimetria inicial <sup>30</sup>.

Na série de 20 pacientes com menos de 1 ano, estudada por Maron <sup>56</sup>, 16 evidenciavam hipertrofia septal assimétrica e 12 obstrução da via de saída do VE. Durante um período de seguimento de 5,5 anos, 11 pacientes desenvolveram insuficiência cardíaca no 1º ano de vida, dos quais, 9 evoluíram ao óbito. A história natural e o prognóstico dos pacientes com menos de 1 ano difere em relação a crianças maiores e adolescentes. A identificação da doença no 1º ano de vida, em pacientes sintomáticos, é indicativa de mortalidade elevada, com rápida evolução à insuficiência cardíaca grave e refratária <sup>47,56</sup>. A CMH pode ser causa de prematuridade ou de morte fetal. A incidência de morte súbita seria inexpressiva nesse grupo etário <sup>18</sup>.

### Crianças

- Entre 1 e 12 anos de idade, a CMH apresenta maior semelhança com as formas do adulto. Os portadores da doença, caso não desenvolvam insuficiência cardíaca durante o 1º ano de vida, podem permanecer assintomáticos ou evidenciar mínima sintomatologia até a adolescência <sup>18</sup>. O diagnóstico baseia-se, com frequência, na ocorrência de sintomas paroxísticos como síncope ou palpitações, no registro de sopro cardíaco ou na detecção de indivíduos assintomáticos em estudos familiares. Dor precordial ou dispnéia aos esforços podem incidir nesses pacientes; no entanto, severa limitação funcional e desenvolvimento de insuficiência cardíaca são excepcionalmente evidenciados <sup>18,47</sup>.

No grupo de 39 pacientes com idade entre 4 e 15 anos, estudado por Maron e col <sup>57</sup> e seguidos por um período de 4,3 anos, foi evidenciado, através do ECO, aumento progressivo da HVE em 17 casos. Acréscimo de 0,6 a 2,3cm à espessura parietal foi observado tanto em segmentos já comprometidos como em áreas previamente normais. É possível que o expressivo aumento das espessuras parietais, mais intenso ao nível do SIV, represente o preenchimento estrutural do VE, geneticamente determinado em cada indivíduo. A hipertrofia miocárdica constitui-se, por conseguinte, em processo dinâmico, constante e progressivo, que pode se desenvolver em poucos meses ou anos, coincidindo com o crescimento pândero-estatural. Semelhante evolução não é evidenciada em adultos <sup>38</sup>. Em crianças, essas alterações morfológicas raramente são acompanhadas pelo surgimento de obstrução ventricular ou por deterioração clínica <sup>57</sup>.

Na maioria das crianças, o ECG não traduz a progressão da hipertrofia ventricular. Em alguns casos, alterações eletrocardiográficas podem preceder as manifestações sintomáticas ou a detecção da doença, através dos métodos especializados <sup>61</sup>. Distúrbios celulares já estariam presentes e poderiam justificar as anomalias evidenciadas pela ativação ventricular. O registro de onda S profunda em derivações V1-2, onda R ampla em VS-6

com onda Q na parede inferior e lateral do VE, em crianças sem cardiopatia aparente, justifica avaliações ecocardiográficas periódicas até a idade adulta.

A evolução clínica dos pacientes com idade entre 1 e 12 anos pode apresentar caráter benigno, com mínima incidência de morte súbita <sup>18</sup>. McKenna e col <sup>62</sup>, em estudo retrospectivo de 37 pacientes com idade entre 1 e 14 anos, seguidos por um período médio de 9 anos, evidenciaram mortalidade cumulativa anual de 4,8%, superior àquela observada em adultos <sup>63</sup>. Morte súbita foi registrada em 30% dos casos e insuficiência cardíaca em apenas 5%. Esse estudo, que não incluiu pacientes com história familiar de morte súbita, constatou que a CMH, em crianças maiores, pode apresentar evolução desfavorável com expressiva mortalidade. Todavia, nesse grupo, morte súbita ocorreu em indivíduos com idade média de 14 anos, afetando pacientes que já se encontravam na adolescência ou na fase adulta. O fato dos primeiros anos de vida transcorrerem de forma assintomática ou com mínima limitação, não significa, necessariamente, que esses pacientes após os 12 anos integrarão os subgrupos de menor risco.

Os mecanismos responsáveis pela ocorrência de morte súbita em crianças seriam distintos daqueles descritos em outros grupos etários <sup>17</sup>. Em estudo posterior, McKenna e col <sup>55</sup> verificaram a ausência do registro de qualquer arritmia durante monitorização eletrocardiográfica contínua por Holter num subgrupo de 20 crianças. Dos 7 pacientes falecidos subitamente, apenas 2 referiam história familiar compatível; os demais não evidenciavam qualquer característica clínica, eletrocardiográfica ou hemodinâmica que os diferenciavam dos sobreviventes. A ausência de arritmias não identifica pacientes de baixo risco na faixa etária até 12 anos. Do mesmo modo, não parece haver relação entre a extensão da hipertrofia ventricular e a incidência de morte súbita <sup>62</sup>.

Em crianças, a ocorrência de morte súbita não estaria diretamente relacionada ao desenvolvimento de arritmias ventriculares. O relaxamento anormal e o enchimento diastólico retardado do VE associado a excessivo e precoce esvaziamento durante a sístole favoreceriam o colapso hemodinâmico por grave redução do fluxo <sup>17,49,58</sup>. Nessas condições, o grau de vulnerabilidade do miocárdio seria decisivo para o desenvolvimento de fibrilação ventricular <sup>49</sup>. Em crianças, essa maior suscetibilidade não se expressaria previamente através do registro de taquicardia ventricular não-sustentada, como ocorre no adulto.

O prognóstico da CMH em crianças é nitidamente influenciado pela apresentação clínica. História familiar de morte súbita, ocorrência de síncope e progressiva limitação da capacidade funcional relacionam-se a maior mortalidade <sup>49-62</sup>.

### Adolescentes

- Na adolescência, a CMH assemelha-se ainda mais às formas do adulto. A hipertrofia miocárdica costuma

ser mais severa e difusa em jovens do que em adultos com maior idade. Hipertrofia maciça com espessuras parietais >3,5cm é característica de indivíduos jovens e praticamente não é evidenciada após os 40 anos<sup>37</sup>. A maior mortalidade precoce dos pacientes com hipertrofia severa poderia explicar, em parte, a ausência dessas formas em faixas etárias mais avançadas<sup>37,64</sup>. É possível que a CMH tenha como característica evolutiva primordial, a progressiva regressão da hipertrofia em etapas evolutivas mais tardias<sup>39</sup>.

Da mesma forma, como é descrito em crianças, evidencia-se, em adolescentes, rápida e significativa progressão da HVE até que o desenvolvimento físico se complete. O aumento da massa miocárdica e da espessura parietal >2,3cm é observado através de avaliações ecocardiográficas periódicas<sup>57</sup>. Predomina a grande hipertrofia do septo interventricular e da parede livre ântero-lateral do VE, com acentuada redução da cavidade<sup>65</sup> (fig. 1 e 2). Obstrução subaórtica é observada com frequência. Formas apicais são esporadicamente relatadas<sup>66</sup>, assim como o envolvimento simultâneo do VD com gradiente subpulmonar<sup>36</sup>.

A CMH pode evoluir, nesse grupo etário, de forma inteiramente assintomática ou se manifestar através de dispnéia aos esforços, dor precordial ou síncope<sup>58,67</sup>. Insuficiência cardíaca raramente ocorre, mas a incidência de morte súbita é maior do que a registrada em crianças<sup>18,58,67</sup>.

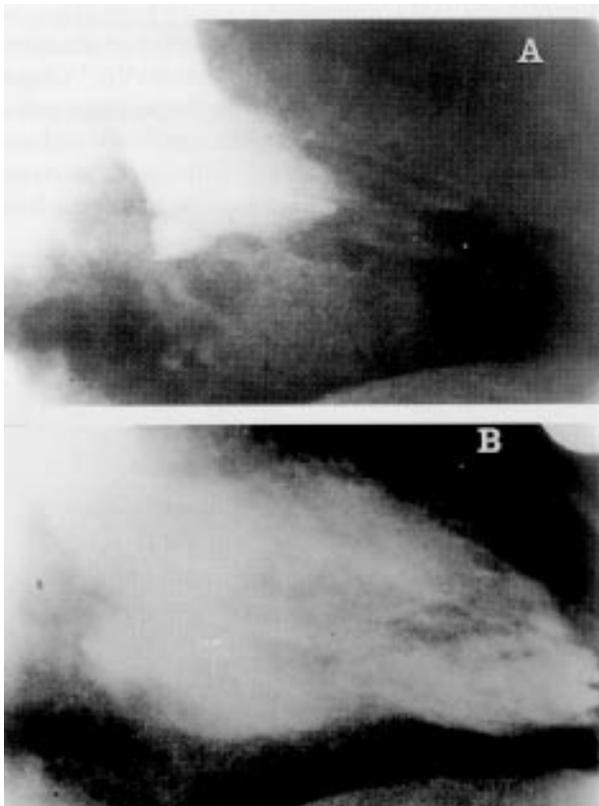


Fig. 1- Cardiomiopatia hipertrófica no adolescente. Cineventriculografia esquerda, em sístole (A) e diástole (B) evidencia hipertrofia ventricular com eliminação da cavidade ao final da sístole.

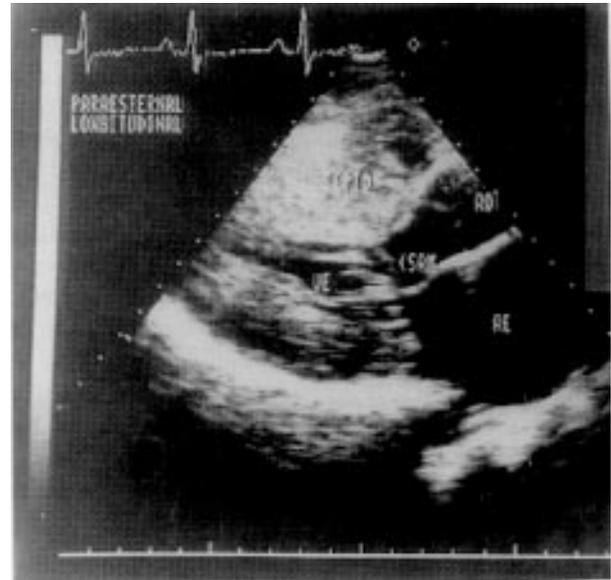


Fig. 2- Cardiomiopatia hipertrófica no adolescente. Ecocardiograma bidimensional identifica obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo com movimento anterior sistólico da valva mitral (SAM).

O ECG evidencia, como manifestação predominante, sobrecarga ventricular esquerda com acentuação dos vetores septais, embora possam também incidir bloqueios de ramo ou fasciculares e síndrome de pré-excitação<sup>67,68</sup>.

No estudo de McKenna e col<sup>58</sup>, a monitorização eletrocardiográfica contínua revelou maior incidência de arritmias em adolescentes. Os pacientes, que apresentavam taquiarritmias, eram mais sintomáticos e exibiam maior grau de hipertrofia ventricular. Aqueles que evoluíram à morte súbita referiam história familiar compatível, estavam em classe funcional (CF) I/II e não evidenciavam taquicardia ventricular ou supraventricular em registros prévios. A maior parte dos casos desenvolveu morte súbita durante ou imediatamente após a realização de esforços físicos.

Em adolescentes, a morte súbita acomete, com frequência, indivíduos assintomáticos sem diagnóstico prévio<sup>50</sup>. A maior severidade da hipertrofia miocárdica em jovens justificaria a maior incidência de morte súbita nesse grupo. Espessura parietal do VE  $\geq 3,0$ cm é 8 vezes mais comum em pacientes com morte súbita do que em controles<sup>52</sup>. Variáveis clínicas e hemodinâmicas têm limitado valor na identificação dos subgrupos de maior risco<sup>49</sup>. Assim como ocorre em crianças, é possível que, na adolescência, as arritmias não se constituam no único mecanismo responsável pela ocorrência dessa grave complicação. O exercício físico determinaria, inicialmente, elevação do débito cardíaco, seguida por queda da pressão arterial devido a grande redução da resistência vascular periférica<sup>49</sup>. Distúrbios hemodinâmicos associados à instabilidade elétrica do miocárdio propiciariam o surgimento de arritmias fatais<sup>49,50</sup>. Todavia, a maior parte dos adolescentes que morre subitamente, não refere qualquer sintoma prévio relacionado à realização de esforços físicos<sup>49</sup>.

A CMH constitui-se na principal causa de morte súbita em atletas, incluindo adultos jovens e adolescentes<sup>69,70</sup>.

A realização sistemática de exercícios físicos vigorosos determina hipertrofia miocárdica de caráter fisiológico, caracterizada por discreto aumento das espessuras parietais e dos diâmetros do VE<sup>17,70</sup>. Entretanto, o registro de hipertrofia septal com espessura > 1,6cm associada à redução da cavidade e relaxamento anormal do VE é mais compatível com o diagnóstico de CMH do que com a presença de processo fisiológico adaptativo<sup>70</sup>. Jovens atletas com menos de 18 anos podem não expressar o grau máximo de hipertrofia até que o desenvolvimento físico se complete<sup>15</sup>. O seguimento ecocardiográfico poderá ser útil em diferenciar hipertrofia fisiológica daquela associada à cardiomiopatia, a qual é tipicamente progressiva nesse grupo etário. Em normais, a interrupção do treinamento físico determina regressão da hipertrofia após alguns meses<sup>70</sup>. Os pacientes com CMH, que sobrevivem ao treinamento físico intensivo, evidenciam menor grau de comprometimento anatômico<sup>69</sup>. O treinamento físico é contra-indicado em portadores de CMH.

### Idosos

- Nos últimos anos, um número crescente de portadores de CMH é diagnosticado após os 65 anos<sup>18,64,65</sup>. Com relativa frequência, o quadro clínico é inicialmente atribuído a outra moléstia e o diagnóstico só é estabelecido após investigação especializada<sup>71-74</sup>. Idosos e jovens diferem substancialmente em relação à expressão clínica e morfológica da doença. A CMH representaria, em faixa etária avançada, forma evolutiva de início tardio e caráter lentamente progressivo<sup>72,75</sup>. Esse longo período de latência numa afecção que se expressa morfológicamente ao redor dos 20 anos seria justificada com base nas próprias características anatômicas e funcionais evidenciadas por esses pacientes.

Na maior parte dos idosos, as manifestações clínicas surgem após os 55 ou 60 anos de idade<sup>65,71,75</sup>. Os sintomas incluem tonturas, síncope, palpitações, dor precordial e dispnéia aos esforços<sup>71-74</sup>. Embora sejam identificados casos com menor limitação funcional, a maioria dos pacientes encontra-se em CF III ou IV em algum momento de sua evolução<sup>75</sup>. Lewis e Maron<sup>55</sup>, ao avaliarem uma série de 134 pacientes com mais de 65 anos, evidenciaram dor precordial e dispnéia aos esforços em, respectivamente, 71% e 63% dos casos. Síncope e insuficiência cardíaca incidiram em 23% dos pacientes. Fibrilação atrial, documentada em 34% dos pacientes, associou-se à deterioração clínica e hemodinâmica.

O exame físico evidencia as características clínicas também encontradas nos mais jovens: pulso bisferens, ictus propulsivo e sustentado, 4ª bulha, sopro sistólico de ejeção ou sopro sistólico de regurgitação mitral.

O ECG registra alterações semelhantes às aquelas observadas em outras faixas etárias. O ECO individualiza os aspectos morfológicos e funcionais que distin-

guem as formas do idoso daquelas prevalentes nos mais jovens. Verifica-se moderada HVE. No grupo estudado por Lewis e col<sup>55</sup>, a espessura parietal variou entre 1,5 e 2,8cm; em apenas 3 %, era >2,5cm. A hipertrofia estava confinada ao septo em 72% dos casos. Apenas 26% exibiam hipertrofia difusa, abrangendo também a parede antero-lateral do VE. Em 2%, havia hipertrofia apical.

No idoso, ocorre verdadeira distorção morfológica do VE. A via de saída encontra-se anatomicamente estreitada, devido ao deslocamento anterior da valva mitral, que se situa a menos de 1,5cm do SIV ao final da diástole<sup>75</sup>. Como a geometria da via de saída encontra-se alterada, é suficiente mínima movimentação anterior dos folhetos da valva mitral para que haja contato breve ou prolongado com o septo. Usualmente, em idosos, os dois folhetos valvares participam do movimento<sup>75</sup>. Verifica-se encurtamento relativo dos folhetos no sentido apex-base, de forma que aquele situado anteriormente apõem-se diretamente ao septo<sup>40</sup>. A mobilidade da valva mitral está reduzida na maior parte dos casos<sup>18</sup>. Os folhetos têm configuração mais plana ao longo da sístole e grande parte do folheto anterior e da cordoalha contígua toca o septo<sup>40,75</sup>. Caracteristicamente, o movimento anterior da valva mitral tem menor amplitude. A excursão posterior do septo durante a sístole é decisiva para o desenvolvimento de obstrução dinâmica da via de saída em pacientes idosos<sup>18,75</sup> o deslocamento anterior do aparelho valvar é motivado pela calcificação do anel entre o folheto posterior e o endocárdio da parede posterior do VE, a qual incide em 56% dos casos<sup>65,75</sup> (fig. 3).

A hipertrofia é predominantemente septal em idosos, ao contrário de indivíduos mais jovens, em que é mais difusa e afeta também a parede ântero-lateral do VE<sup>65,73</sup>. Em 68% dos casos, a hipertrofia septal é homogênea; em 32%, o processo é mais localizado, ocorrendo protrusão das porções basses em direção à via de saída do VE<sup>65</sup>. Obstrução subaórtica é evidenciada em 77%

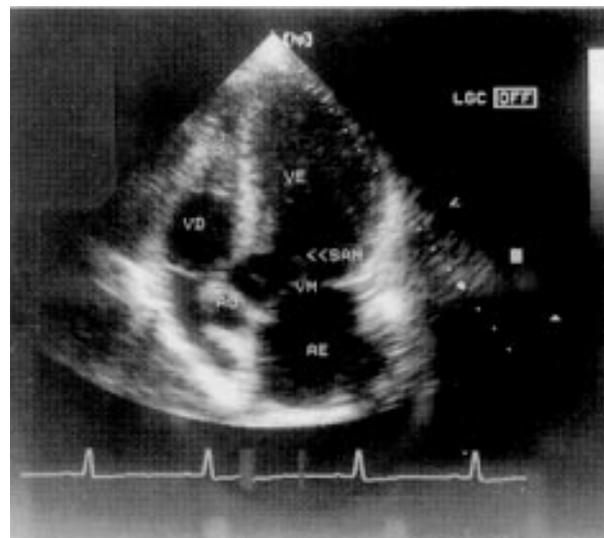


Fig. 3- Cardiomiopatia hipertrófica no idoso. Ecocardiograma bidimensional demonstra hipertrofia septal assimétrica, movimento anterior sistólico da valva mitral (SAM) e calcificação do anel mitral.

dos pacientes após os 65 anos<sup>65</sup>. Não se verifica diferença significativa relacionada à magnitude da obstrução em indivíduos com ou sem calcificação anular. O septo assume com o processo de envelhecimento forma sigmóide, o que poderia contribuir para as anomalias morfológicas evidenciadas pela CMH nessa faixa etária<sup>64,73</sup>.

Os idosos portadores de CMH podem representar formas mais benignas da doença, que, embora presentes desde a juventude, evoluiriam favoravelmente com longa sobrevida<sup>74</sup>. Os pacientes com formas mais graves, desenvolveriam complicações precocemente e maior mortalidade nas primeiras décadas de vida.

A evolução clínica desse grupo etário caracteriza-se pelo lento e progressivo agravamento dos sintomas. Num grupo de 95 pacientes, com idade média de 72 anos, a sobrevida em 1 e 5 anos foi de 95% e 76% respectivamente<sup>74</sup>. A CF teria valor preditivo em relação a evolução e prognóstico<sup>76</sup>. Na CF III, a mortalidade chega a atingir 36%, significativamente maior do que a do grupo-controle<sup>74</sup>.

A incidência de morte súbita seria mais reduzida em idosos do que em indivíduos mais jovens<sup>63</sup>. A menor frequência com que esses pacientes integram programas de exercício ou realizam esforços físicos poderia influenciar a menor ocorrência de morte súbita.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é referida em 26 a 48% dos portadores de CMH com mais de 65 anos<sup>65,72,74,75</sup>. Embora a hipertrofia ventricular presente na cardiopatia hipertensiva seja distinta daquela observada na CMH, o diagnóstico diferencial pode estar dificultado em certos casos<sup>17,64</sup>. A identificação de hipertrofia concêntrica do VE com FE elevada e disfunção diastólica, em idosos com insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, poderia sugerir a ocorrência de uma forma distinta de CMH<sup>77</sup>. Alguns autores<sup>64,77</sup> consideram que a sobrecarga de pressão e a ativação neuro-hormonal influenciariam a progressão da hipertrofia em indivíduos geneticamente predispostos. Se tais mecanismos fossem decisivos para o desenvolvimento de CMH, não haveria como justificar o grande número de pacientes sem hipertensão associada. Na verdade, não são registradas diferenças clínicas, evolutivas ou eletrocardiográficas entre as formas com ou sem hipertensão<sup>75,78</sup>. É também similar a incidência de calcificação do anel mitral, hipertrofia septal e obstrução subaórtica entre esses subgrupos<sup>65,78</sup>. Até o momento, nenhuma evidência permite atribuir qualquer papel etiológico à HAS nessa doença ou identificar a forma associada como entidade clínica distinta. A individualização, em idosos, de severa hipertrofia assimétrica ou concêntrica do VE, em grau desproporcional aos níveis pressóricos, deve ser considerada como representativa do amplo espectro de manifestações clínicas da CMH<sup>17,75</sup>.

O fato da CMH evidenciar, após a 7ª década, características clínicas, morfológicas e funcionais distintas poderia sugerir, uma vez mais, a ocorrência de múltipla etiologia. Embora estudos genéticos não sejam ainda conclusivos em idosos, cerca de 10% relatam história familiar compatível<sup>65</sup>. A análise genética poderia es-

clarecer se essas formas clínicas compartilham com indivíduos mais jovens, as mesmas mutações afetando genes relacionados a proteínas contráteis. Essa constatação poderá comprovar, prospectivamente, o caráter espectral da CMH.

## Referências

1. Liouville H - Rétrécissement cardiaque sous aortique. *Gaz Med Paris* 1869;24:161-3.
2. Hallopeau M - Rétrécissement ventriculo-aortique. *Gaz Med Paris* 1869; 24: 683-4.
3. Schminke A - Ueber linkseidge muskulose Conusstenosen. *Dtch Med Wochensch* 1907; 33: 2082-3.
4. Brock R - Functional obstruction of the left ventricle (acquired subvalvar aortic stenosis). *Guy's Hosp Rep* 1957; 106:221-38.
5. Teare D - Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart* 11958; 20: 1-8.
6. Braunwald E, Morrow AG, Cornell WP, Aygen MM, Hilbush TF - Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Clinical, hemodynamic and angiographic manifestations. *Am J Med* 1960 29: 924-45.
7. Wigle ED, Heimbecker RO, Gunton RW - Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis. *Circulation* 1962; 26: 325-40.
8. Goodwin IF, Hollman A, Cleland WP, Teare D - Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J* 1960; 22: 403-14.
9. Braunwald E, Lambrew IT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG - Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. Description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964; 30(suppl IV): IV-3-IV- 119.
10. Goodwin IF - Hypertrophic cardiomyopathy. A disease in search of its own identity. *Am J Cardiol* 1980;45: 177-80.
11. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE - Patterns and significance of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a wide-angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981;48: 418-28.
12. Zago AJ, Bersano EP, Reali JT, Kohler I, Mattos BP, Mattos AGV - Análise cineangiográfica da miocardiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol* 1981; 37: 367-73.
13. Goodwin JF - The fronders of cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982; 48: 1-18.
14. Wigle D, Sasson Z, Henderson MA et al - Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of the hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28: 1-83.
15. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE - Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy (first of two parts). *N Engl J Med* 1987; 316: 780-9.
16. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE - Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy (second of two parts). *N Engl J Med* 1987; 316: 844-52.
17. Goodwin JF - Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical aspects. In: Goodwin JF, ed-Cardiomyopathies. Realisations and Expectations. Berlin: Springer-Verlag 1993; 67.
18. Maron BJ - Evolution of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. In: Baroldi DG, Camerini F, Goodwin JF, eds - Advances in Cardiomyopathies. Berlin:Springer-Verlag 1990;7.
19. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton JJ - Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy *Circulation* 1989; 80: 564-72.
20. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE - Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a out patient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994; 73: 5M-80.
21. Maron BJ, Gardin IM, Flack IM, Gidding SS, Bild DE - How common is hypertrophic cardiomyopathy? Echocardiographically identified prevalence in a general population of young adults (The Cardia Study). *Circulation* 1993; 88(suppl-1): I-452
22. Perloff JK - The pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. In: Goodwin JF, ed - Heart Muscle Disease. Lancaster: MTP Press 1985; 7.
23. Epstein SE - Future trends in research in hypertrophic cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds- Advances in Cardiomyopathies. Balin: SpringaVahg 1990: 175.
24. Jarcho IA, McKenna W, Pare JP et al - Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14ql. *N Engl J Med* 1989; 321: 1372-8.
25. Thierfelder L, Watkins H, McRae C et al - Alpha tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994;77:701-12.
26. Carrier L, Hengstaber C, Beckmann JS et al - Mapping of anovel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. *Nature Genet* 1993; 4: 311-7.
27. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS et al - The location and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326:1108-14.
28. Rosenzweig A, Watkins H, Hang DS et al - Preclinical diagnosis of familial

- hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. *N Engl J Med* 1991;325: 1753-60.
29. Vassali G, Seiler C, Hess OM - Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Op Cardiol* 1994;9:330-6.
  30. Maron BJ, Epstein SE - Hypertrophic cardiomyopathy: recent observations regarding the specificity of three hallmarks of the disease: asymmetric septal hypertrophy, septal desorganization and systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet. *Am J Cardiol* 1992;70:785-90.
  31. Maron BJ, Wolfson JK, Roberts WC - Relation between extent of cardiac muscle cell disorganization and left ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:785-90.
  32. McKenna WJ, Stewart JT, Nihoyannopoulos P, McGinly F, Davies MJ - Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: two families with myocardial disarray in the absence of increased myocardial mass. *Br Heart J* 1990; 63: 287-90.
  33. Falicov RE, Rosnekov L, Barathi S, Levi N - Mid ventricular obstruction: a variant of obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1972; 37: 432-7.
  34. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama J et al - Hypertrophic non obstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical)hypertrophy: ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979; 44: 401-12.
  35. Shapiro LM, McKenna WJ - Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 437-44.
  36. Maron BJ, McIntosh CL, Klues HG, Cannon RO, Roberts WC - Morphologic basis for obstruction to right ventricular outflow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71 :1089-94.
  37. Spirito P, Maron BJ - Relation between extent of left ventricle hypertrophy and age in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 820-3.
  38. 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.
  39. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE - Occurrence and significance of progression of left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60:123-9.
  40. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ - Morphologic determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993 ; 87:1 570-9.
  41. Olsen EGJ, Troner E - Hypertrophic cardiomyopathy - Pathology In: Goodwin JF, ed - *Cardiomyopathies. Realisations and Expectations*. Berlin: Springer-Verlag 1993; 85.
  42. Spinto P - Left ventricular systolic and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds - *Advances in Cardiomyopathies*. Balin: Spanger-Verlag 1990; 32.
  43. Betocchi S, Hess O, Losi MA, Nonogi H, Krayenbuehl HP - Regional left ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 220-14.
  44. Maier SE, Fischer SE, McKinnon GC, Hess OM, Krayenbuehl HP, Boesiger P - Evaluation of left ventricular segmental wall motion in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial tagging. *Circulation* 1992; 86:1919-28.
  45. Young AA, Krammer CM, Ferrari VA, Axel L, Reichel N - Three-dimensional left ventricular deformation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90: 854-67.
  46. Dong SJ, MacGregor JH, Crawley AP et al - Left ventricular wall thickness and regional systolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A three-dimensional tagged magnetic resonance imaging study. *Circulation* 1994; 90:1200-9.
  47. McKenna WJ - The natural history of hypertrophic cardiomyopathy In: Shava JA, ed - *Cardiomyopathies: Clinical Presentation, Differential Diagnosis, and Management*. *Cardiovasc Clin* 1988;19: 135-48.
  48. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Baisso MZ, Bellond P, Vecchio C - Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an out patient population. *N Engl J Med* 1989; 320: 749-55.
  49. McKenna WJ, Camm AJ - Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989; 80: 1489-92.
  50. Maron BJ, Fananapazir L - Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85(suppl): 1-57-1-63.
  51. Albanesi F<sup>o</sup>PM, Girardi JM, Castier MB, Ginefra P - Influência da fibrilação atrial na história natural da cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol* 1994;62: 337-41.
  52. Spirito P, Maron BJ - Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1521-6.
  53. Newman H, Sugrue D, Oakley CM, Goodwin JF, McKenna WJ - Relation of left ventricular function and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:106-74.
  54. Davies MJ - Hypertrophic cardiomyopathy: one disease or several? *Br Heart J* 1990; 63:263-4.
  55. Maron BJ, Edwards JE, Henry WL, Clarck CE, Bingle GJ, Epstein SE - Asymmetric septal hypertrophy (ASH) in infancy. *Circulation* 1974; 50: 809-20.
  56. Maron BJ, Tajik AJ, Runembag HD et al - Hypertrophic cardiomyopathy in infants: clinical features and natural history. *Circulation* 1982;65:7-17.
  57. Maron BJ, Spirito P, Wesley I, Arce J - Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986;315:610-4.
  58. McKenna WJ, Franklin RCG, Nihoyannopoulos P et al - Arrhythmias and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:147-53.
  59. Maron BJ, Sato N, Roberts WC, Edwards JE, Chandra RS - Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum. Comparison of fetuses and infants with and without congenital heart disease and patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979; 60: 685-96.
  60. Maron BJ, Henry WL, Clark SE et al - Asymmetric septal hypertrophy in childhood. *Circulation* 1976;53:9-19.
  61. Panza JA, Maron BJ - Relation of electrocardiographic abnormalities involving left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy during childhood. *Am J Cardiol* 1989;63: 1258-65.
  62. McKenna WJ, Deanfield JE - Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child* 1984; 59: 971-5.
  63. McKenna WJ, Deanfield J, Faruqi A, England D, Oakley C, Goodwin J - Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age, clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-8.
  64. Shapiro LM - Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Br. Heart J* 1990; 63: 265-6.
  65. Lewis JF, Maron BJ - Clinical and morphologic expression of hypertrophic cardiomyopathy in patients > 65 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 73:1105- 11.
  66. Louie EK, Maron BJ - Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical and two dimensional echocardiographic assessment. *Ann Intern Med* 1987; 106: 663-70.
  67. Fiddler GI, Tajik AJ, Weidman WH, McGoon DC, Riter DG, Giubani ER - Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis in the young. *Am J Cardiol* 1978;42: 793-9.
  68. Mattos BP, Kohler J, Bersano E, Zago A, Mattos AG - Miocardiopatia hipertrófica. Análise eletrovetocardiográfica da despolarização ventricular. *Arq Bras Cardiol* 1984; 42: 95-102.
  69. Maron BJ, Klues HG - Surviving competitive athletics with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;73:1098-104.
  70. Maron BJ, Pelliccia A, Spinto P - Cardiac disease in young trained athletes. In sights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;91 :1596-601.
  71. Krasnow N, Sein RA - Hypertrophic cardiomyopathy in the aged. *Am Heart J* 1978; 96: 326-36.
  72. Shenoy MM, Khanna A, Nejat M, Greif E, Friedman SA - Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. A frequently misdiagnosed disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 658-61.
  73. Lever HM, Karan RF, Currie PJ, Healy BP - Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Dysfunction from the young based on cardiac shape. *Circulation* 1989;79: 580-9.
  74. Fay WP, Taliencio CP, Ilstrup DM, Tajik AI, Gersh BJ - Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1990;16: 821-6.
  75. Lewis IF, Maron BJ - Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy: a subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 3645.
  76. Pelliccia F, Cianfrocca C, Romeo F, Reale A - Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Cardiology* 1991;78: 329-33.
  77. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ - Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312: 277-83.
  78. Karam R, Lever HM, Healy BP - Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? A study of 78 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 580-4.