



Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия трансплантированного сердца: клинический случай

Головина Г.А.¹, Ставенчук Т.В.^{1,2}, Кижватова Н.В.^{1,2}, Космачёва Е.Д.^{1,2}

В статье представлен клинический случай развития классического фенотипа обструктивной гипертрофической кардиомиопатии трансплантированного сердца у мужчины 66 лет в течение 5 лет после ортотопической трансплантации сердца, обсуждаются особенности данного заболевания, в результате которых это стало возможным.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, ортотопическая трансплантация сердца, такролимус.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ НИИ — ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава России, Краснодар; ²ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия.

Головина Г.А.* — к.м.н., врач кардиолог кардиологического отделения № 3, ORCID: 0000-0002-4866-0345, Ставенчук Т.В. — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики, ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5349-4890, Кижватова Н.В. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 3, доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-1477-5061, Космачёва Е.Д. — д.м.н., зам. главного врача по ле-

чебной работе, зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, главный кардиолог Южного федерального округа, главный кардиолог Краснодарского края, ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ggolovina.70@mail.ru

ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, ПС — передняя створка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 04.08.2021

Рецензия получена 08.08.2021

Принята к публикации 06.09.2021



Для цитирования: Головина Г.А., Ставенчук Т.В., Кижватова Н.В., Космачёва Е.Д. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия трансплантированного сердца: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4625. doi:10.15829/1560-4071-2021-4625

Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a heart transplant recipient: a case report

Golovina G.A.¹, Stavenchuk T.V.^{1,2}, Kizhvatoва N.V.^{1,2}, Kosmacheva E.D.^{1,2}

The article presents a case report of developing the classic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a 66-year-old male heart transplant recipient within 5 years after orthotopic heart transplantation. The characteristics of this pathology are discussed.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, orthotopic heart transplantation, tacrolimus.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute of the S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Golovina G.A.* ORCID: 0000-0002-4866-0345, Stavenchuk T.V. ORCID: 0000-0001-5349-4890, Kizhvatoва N.V. ORCID: 0000-0003-1477-5061, Kosmacheva E.D. ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Corresponding author: ggolovina.70@mail.ru

Received: 04.08.2021 **Revision Received:** 08.08.2021 **Accepted:** 06.09.2021

For citation: Golovina G.A., Stavenchuk T.V., Kizhvatoва N.V., Kosmacheva E.D. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a heart transplant recipient: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4625. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4625

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) (ГЛЖ) (>1,5 см) и/или правого желудочка, чаще асимметрического характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с ГЛЖ [1]. Несмотря на хорошую осведомлённость кардиологов об этой форме кардиомиопатии, она продолжает преподносить немало сюрпризов. Мы представляем случай развития классического фе-

нотипа ГКМП с клинической симптоматикой, обусловленной латентной обструкцией выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), у пациента 66 лет спустя 5 лет после ортотопической трансплантации сердца (ОТС).

Пациенту Н. в возрасте 61 года 19.04.2015 выполнена ОТС по поводу терминальной стадии ишемической кардиомиопатии. На момент ОТС пациент страдал гипертонической болезнью 1 степени с хорошим контролем артериального давления. Донором была 43-летняя женщина, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование патологии донорского сердца не выявило. Посттрансплантационная иммуносупрессия состояла из такролимуса 3,0 мг/сут. с поддержанием целевого уровня в крови 5-10 нг/мл,

Таблица 1

Параметры ЭхоКГ пациента Н. в период 2015-2021гг

Год исследования	ЛЖ							Максимальный градиент в ВТЛЖ, мм рт.ст.	ЛП, мм
	КДР, мм	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	МЖП	Базальный отдел МЖП, мм	ЗС, мм		
2015	48	85	34	60	10	13	10-11	-	41
2016	43	62	19	69	13	18	9	47	45
2017	43	54	21	61	10-11		10-11	13	46
2018	43	62	21	66	10-11	14-15	10	15	44
2019	43	50	13	74	11	16-17	10-11	19	45
2020	43	47	17	64	11	17	10	13	46
2021	43	47	17	64	11	17	10	177	46

Сокращения: ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ЗС — задняя стенка, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

Показатели диастолической функции пациента Н. в период 2015-2021гг

Год обследования	Пик Е, см/с	Пик А, см/с	Е/А	IVRT, мс	DT, мс	Пик Em, см/с	Е/Em	Регургитация на МК
2015	54,8	39,0	1,4	65	190	8,0	6,8	+ / ++
05.2016	106	62,3	1,7	75	180	12,1	8,7	++, однопиковый
2017	107	59,4	1,8	79	177	11,6	9,2	+ / ++, однопиковый
2018	61,6	44	1,4	70	176	11,2	5,5	++, узкой струей
2019	83,6	56	1,5	76	168	10,3	8,1	++, узкой струей
2020	106	63	1,7	75	170	11,4	9,2	++, узкой струей
2021	100	66	1,8	68	160	9,0	11,0	+++ (+++ / +++)
Динамика	72	60	1,2	65	175	9,0	8,0	центральной струей

Сокращения: МК — митральный клапан, пик А — пик позднего диастолического наполнения, пик Е — пик раннего диастолического наполнения, пик Em — ранняя диастолическая скорость движения кольца митрального клапана, DT — время замедления пика раннего диастолического наполнения, Е/Em — соотношение пиков раннего диастолического наполнения к ранне-диастолическому смещению тканей боковой части митрального кольца, IVRT — время изволюметрического расслабления.

миофенолата мофетила 2000 мг/сут. и метилпреднизона 4 мг/сут.

Наблюдение за пациентом проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца [2]. Трансторакальное ЭхоКГ выполнялось на аппаратах Acuson Simens SC 2000 и PHILIPS IE 33 согласно стандартному протоколу.

После ОТС состояние пациента было удовлетворительным. Спустя год после ОТС пациента начали беспокоить головокружения при переходе в ортостаз, одышка при подъеме на третий этаж, быстрая утомляемость. Толерантность к физическим нагрузкам постепенно снижалась. С 2019г пациент жаловался на нарушение зрения, головокружение и желание лечь после перехода в вертикальное положение или через несколько шагов после вставания, одышку при ходьбе через 50-100 м. В 2020г пациент периодически отмечал отеки стоп и нижних третей голей, удушье после перехода в горизонтальное положение, одышка возникала при ходьбе через 50 м, сохранялись симптомы ортостатической интолерантности.

При физикальном обследовании в январе 2021г выявлены избыточная масса тела с индексом массы тела 29 кг/м² (рост 170 см, вес 86 кг), малоинтенсивный систолический шум в точке Боткина. Активная ортостатическая проба была в норме, дистанция шестиминутной ходьбы составила 180 м.

Электрокардиограмма у пациента после ОТС была без отклонений, с января 2021г регистрировалась преходящая атриовентрикулярная блокада 1 степени (PQ 200-240 мс).

Параметры ЭхоКГ в период 2015-2021гг представлены в таблицах 1 и 2. Анализ динамики показателей ЭхоКГ в этот период показал постепенное развитие умеренной ГЛЖ, преимущественно в базальной части МЖП до 17 мм, уменьшение полости ЛЖ, сохранную сократительную функцию ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 60-64%), увеличение левого предсердия. С июня 2015г определялось передне-систолическое движение краёв створок и хорд передней створки (ПС) митрального клапана (МК), а с мая 2016г — митрально-септальный контакт ПС МК. Обструкция ВТЛЖ в покое была зарегистри-



Рис. 1. В-режим. Парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ. Асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с утолщением миокарда в базальном сегменте.



Рис. 2. В-режим + CW-режим. Апикальная 5-камерная позиция. Исследование кровотока в ВТЛЖ в постоянно-волновом доплеровском режиме (CW-доплер): в покое обструкция отсутствует, во время экстрасистолы повышение градиента давления до 125 мм рт.ст.

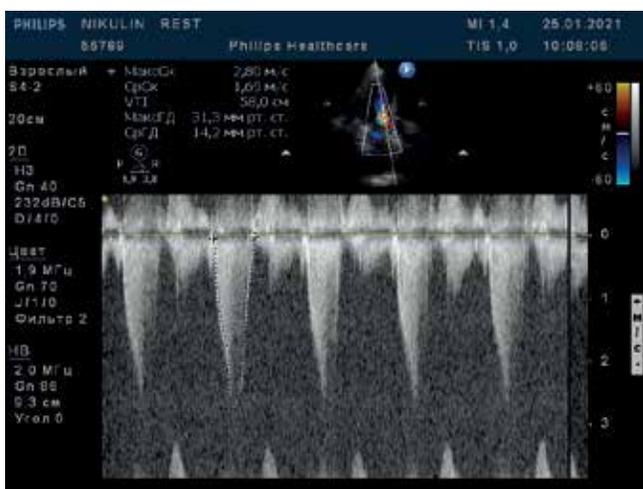


Рис. 3. В-режим + CW-режим. Апикальная 5-камерная позиция. Исследование кровотока в ВТЛЖ при поведении пробы Вальсальвы. Прирост систолического градиента, максимальный систолический градиент 82,8 мм рт.ст.

рована однократно в 2016г (максимальный градиент давления в ВТЛЖ составил 47 мм рт.ст.), однако при последующих исследованиях в покое обструкция не определялась вплоть до 2021г. Наблюдалось развитие диастолической дисфункции по псевдонормальному типу, что сопровождалось увеличением скорости пика раннего диастолического наполнения движения боковой части кольца МК (Em), соотношения пика раннего диастолического наполнения к пику раннего диастолического наполнения движения боковой части кольца МК (E/Em). Правые отделы сердца за этот период наблюдения не претерпели заметных изменений: размеры правого предсердия остались на верхней границе нормы (в четырёхкамерном сечении 36-41 на 51-52 мм в 2015г, 40 на 51 мм в 2021г), размеры правого желудочка в 2015г и 2021г составили 26 мм, регургитация на трикуспидальном клапане лёгкой

Эпидемиология ГКМП



Рис. 4. Распространённость ГКМП в общей популяции взрослых людей. **Примечание:** * — 1:200 взрослых людей — минимальная распространённость мутантных генов саркомера в общей популяции, 1:500 взрослых людей — распространённость необъяснимой ГЛЖ как главного фенотипического проявления ГКМП, определяемая ЭхоКГ [3]. ** — 1:3000 — распространённость симптомной ГКМП у взрослых в США [4].

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

степени регистрировалась в 2015г и 2021г, клапан лёгочной артерии без выраженной гипертензии по Д-поток в 2015г и в 2021г, систолическое давление в лёгочной артерии составляло 28 мм рт.ст. в 2015г и 26 мм рт.ст. в 2021г.

При ЭхоКГ в январе 2021г определялись умеренная ГЛЖ асимметрического характера за счёт утолщения МЖП, преимущественно в базальной части до 1,7 см (рис. 1), дилатация левого предсердия, митрально-септальный контакт ПС МК и хорд МК, обструкция ВТЛЖ, диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу, митральная регургитация (табл. 3). Соотношение МЖП/задней стенки ЛЖ 17/11=1,5 (>1,3). Обструкция ВТЛЖ носила латент-

Таблица 3

Параметры трансторакальной ЭхоКГ у пациента Н. в январе 2021г

Параметры	Значения
Размер ЛП	46 мм. В 4-х камерном сечении 50×82 мм (40×49 мм)
Размеры и объёмы ЛЖ	КДР 43 мм; КДО 47 мл; КСО 17 мл
Толщина МЖП	11 мм, в базальном сегменте 17 мм
Толщина ЗС ЛЖ (В-режим)	10 мм
ФВ ЛЖ	64%
Митрально-септальный контакт	передней створки МК и хорд МК
ВТЛЖ	В ВТЛЖ регистрируется систолический поток с максимальным градиентом давления до 177 мм рт.ст., средний 75 мм рт.ст.
МК	Регургитация +++(+++/++++) центральной струёй
Диастолическая функция ЛЖ	Пик Е 106 см/с, пик А 75 см/с, Е/А 1,4, DT-170 мс, IVRT-70 мс Пик Em 9,6 см/с, E/Em 11,0
Размер правого предсердия	В 4-х камерном сечении 50×51 мм (до 40×49 мм)
Размеры правого желудочка	26 мм (до 28 мм)
Систолическое давление в лёгочной артерии	25-26 мм рт.ст.

Сокращения: ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ЗС — задняя стенка, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, ФВ — фракция выброса.

ный характер. Значимый градиент давления в ВТЛЖ в покое был зарегистрирован однократно и составил 177 мм рт.ст. При повторных ЭхоКГ исследованиях градиент давления в ВТЛЖ в покое был в пределах нормы (максимальный 20-23 мм рт.ст.), возрастая после желудочковых экстрасистол до 75-125 мм рт.ст. (рис. 2), а при выполнении пробы Вальсальвы до 30-40 мм рт.ст. (рис. 3).

По данным коронароангиографии, включая исследование в январе 2021г, гемодинамически значимых препятствий кровотоку в коронарных артериях не было выявлено. Эндомиокардиальные биопсии проводились в соответствии с установленным протоколом. У пациента наблюдался один эпизод остро-го клеточного отторжения степенью 2R в мае 2015г, купированный внутривенной пульс-терапией кортикостероидами. Гистологические и иммуногистохимические признаки отторжения отсутствовали. Последняя эндомиокардиальная биопсия была выполнена в июле 2016г. Результаты эндомиокардиальных биопсий были пересмотрены в январе 2021г, однако признаков, характерных для ГКМП, в имеющихся образцах ткани из области верхушки правого желудочка не было выявлено.

Таким образом, у пациента в течение 5 лет после трансплантации сердца развилась асимметрическая ГЛЖ, преимущественно за счёт базального отдела МЖП, сопровождающаяся возникновением обструкции на уровне ВТЛЖ и обратимой митральной недостаточности при физических нагрузках, провокационных пробах. Пациенту выставлен диагноз асимметрической формы ГКМП донорского сердца с латентной обструкцией ВТЛЖ.

Обсуждение

ГКМП считается наиболее распространенным наследственным сердечно-сосудистым заболеванием (рис. 4) [5, 6]. Она характеризуется гипертрофией преимущественно ЛЖ с отсутствием дилатации камер сердца без признаков другой кардиальной патологии или системных заболеваний, ответственных за развитие гипертрофии. Имеющаяся у нашего пациента артериальная гипертония первой степени хорошо контролировалась гипотензивной терапией и не могла объяснить развитие ГЛЖ. Также у нашего пациента в анамнезе отсутствовали заболевания, которые могли бы вызвать развитие ГЛЖ как часть синдрома.

Известно, что приём такролимуса может быть причиной ГЛЖ у детей и взрослых. У детей симметричная ГЛЖ развивалась в сроки от 2-3 мес. до четырёх лет после начала приёма такролимуса по поводу трансплантации печени и/или кишечника, почки [7-11]. ГКМП у взрослых реципиентов, получающих такролимус, посвящены описания отдельных случаев и специально спланированные исследования [12-15]. Как у детей, так и у взрослых ГКМП вследствие приёма такролимуса отличали симметрический характер ГЛЖ, как правило без обструкции ВТЛЖ, и её обратимость после отмены такролимуса. У нашего же пациента имелся морфологически иной тип гипертрофии донорского сердца.

За время наблюдения у нашего пациента развился “классический фенотип” ГКМП донорского сердца с симптомами, обусловленными латентной обструкцией ВТЛЖ. Электрокардиография после ОТС длительное время была без патологии, что на-

блюдается у 5–25% пациентов с ГКМП. Асимметрическая ГЛЖ с небольшим утолщением стенок и более выраженной гипертрофией единичных сегментов, как в нашем случае, встречается у 1/3 пациентов с ГКМП [16]. Латентный характер обструкции ВТЛЖ в покое у симптомных пациентов с ГКМП продемонстрирован не только в течение нескольких дней между ЭхоКГ исследованиями, но и в течение нескольких минут во время катетеризации сердца [17–19]. По данным исследования Geske JB, et al. (2011), вариабельность спонтанного градиента в ВТЛЖ составила $49,0 \pm 53,1$ мм рт.ст. в диапазоне от 0 до 210,8 мм рт.ст., а вариабельность градиента в ВТЛЖ после желудочковых экстрасистол значительно коррелировала с вариабельностью градиента ВТЛЖ в покое [19].

На момент проведения ОТС ЭхоКГ донорского сердца не выявила его структурной патологии, что можно объяснить особенностями фенотипических проявлений при ГКМП. В настоящее время определены более тысячи мутаций примерно в 30 генах, ответственных за развитие ГКМП [20]. Большинство форм ГКМП наследуются по аутосомно-доминантному типу, но также описаны митохондриальные и аутосомно-рецессивные паттерны [21–23]. Следствием выраженной генетической гетерогенности является клиническая гетерогенность ГКМП с широким спектром проявлений от носительства мутантных генов (генотип-позитивные-фенотип-негативные лица), бессимптомной ГЛЖ до клинических синдромов сердечной недостаточности, аритмий и внезапной смерти. Например, проспективное исследование Maron BJ, et al. (2001) продемонстрировало разнообразие фенотипических проявлений ГКМП

у лиц с мутацией миозин-связывающего протеина С (МУВСП), а также возможность манифестации заболевания в среднем возрасте [24]. Неполная пенетрантность заболевания с отсутствием ГЛЖ во взрослом возрасте наиболее характерна для мутаций гена *МУВСП*, гена тяжёлых цепей миозина (*MYN7*) и гена тропонина Т [24–26]. В медицинской литературе уже описан случай, когда, несмотря на адекватный скрининг донора, у женщины 66 лет спустя 19 лет после трансплантации сердца развилась идиопатическая ГКМП со средне-желудочковой обструкцией [27]. В то же время, несмотря на типичную клинко-морфологическую картину обструктивной ГКМП в нашем случае, нельзя полностью исключить влияние таколлимуса, хотя в литературе до настоящего времени не описано развитие асимметрической гипертрофии при его применении. Запланирован перевод пациента на эверолимус.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует постепенное развитие асимметрической ГКМП донорского сердца с латентной обструкцией ВТЛЖ в течение 5 лет после трансплантации.

С учётом высокой распространённости в общей популяции мутантных генов, ответственных за развитие ГКМП, неполной пенетрантности и наличия догипертрофической стадии ГКМП, необходимо быть готовым встретиться с этой патологией у реципиентов сердечного трансплантата.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Gabrusenko SA, Gudkova AYa, Koziolova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. A patient with a transplanted heart. A guide for doctors on the management of patients who have undergone a heart transplant. M. Tver': Triada, 2014. p. 143. (In Russ.) Готьё С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М. Тверь: Триада, 2014. с. 143. ISBN 978-5-94789-648-0.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2015;65(12):1249-54. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.019.
- Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, et al. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. Am J Cardiol. 2016;117:1651-4. doi:10.1016/j.amjcard.2016.02.044.
- Martinez HR, Beasley GS, Miller N, et al. Clinical insights into heritable cardiomyopathies. Front Genet. 2021;12:663450. doi:10.3389/fgene.2021.663450.
- Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. JACC Heart Fail. 2018;6(5):376-8. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.004.
- Atkison P, Joubert G, Barron A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. Lancet. 1995;345(8954):894-6. doi:10.1016/s0140-6736(95)90011-x.
- Turska-Kmieć A, Jankowska I, Pawłowska J, et al. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy after conversion to rapamycin in a pediatric liver transplant recipient. Pediatr Transplant. 2007;11(3):319-23. doi:10.1111/j.1399-3046.2006.00633.x.
- Jazembowski TM, John E, Panaro F, et al. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient. Pediatr Transplant. 2005;9(1):117-21. doi:10.1111/j.1399-3046.2005.00260.x.
- Pappas PA, Weppler D, Pinna AD, et al. Sirolimus in pediatric gastrointestinal transplantation: the use of sirolimus for pediatric transplant patients with tacrolimus-related cardiomyopathy. Pediatr Transplant. 2000;4(1):45-9. doi:10.1034/j.1399-3046.2000.00083.x.
- Dehghani SM, Haghight M, Imanieh MH, et al. Tacrolimus related hypertrophic cardiomyopathy in liver transplant recipients. Arch Iran Med. 2010;13(2):116-9.
- Coley KC, Verrico MM, McNamara DM, et al. Lack of tacrolimus-induced cardiomyopathy. Ann Pharmacother. 2001;35(9):985-9. doi:10.1345/aph.10299.
- Seino Y, Hori M, Sonoda T. Multicenter prospective investigation on cardiovascular adverse effects of tacrolimus in kidney transplantations. Cardiovasc Drugs Ther. 2003;17(2):141-9. doi:10.1023/a:1025339819051.
- Liu T, Gao Y, Gao YL, et al. Tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy in an adult cardiac transplant patient. Chin Med J (Engl). 2012;125(7):1352-4. doi:10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2012.07.030.
- Kushwaha SS, Raichlin E, Sheinin Y, et al. Sirolimus affects cardiomyocytes to reduce left ventricular mass in heart transplant recipients. Eur Heart J. 2008;29(22):2742-50. doi:10.1093/eurheartj/ehn407.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA. 2002;287(10):1308-20. doi:10.1001/jama.287.10.1308.
- Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation. 1998;97:461-6. doi:10.1161/01.cir.97.5.461.

18. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2009;32:397-402. doi:10.1002/clc.20594.
19. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(6):704-9. doi:10.1016/j.jcin.2011.02.014.
20. Roma-Rodrigues C, Fernandes AR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. *Appl Clin Genet.* 2014;7:195-208. doi:10.2147/TACG.S49126.
21. Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med.* 1989;321(20):1372-8. doi:10.1056/NEJM198911163212005.
22. Konno T, Chang S, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(3):205-9. doi:10.1097/HCO.0b013e3283375698.
23. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124:e783-831. doi:10.1161/CIR.0b013e318223e2bd.
24. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):315-21. doi:10.1016/s0735-1097(01)01386-9.
25. Maass A, Konhilas JP, Stauffer BL, Leinwand LA. From sarcomeric mutations to heart disease: understanding familial hypertrophic cardiomyopathy. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2002;67:409-15. doi:10.1101/sqb.2002.67.409.
26. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):549-55. doi:10.1016/s0735-1097(96)00530-x.
27. Abbasi SA, Cheezum MK, Ghosh N, et al. Multimodality imaging of hypertrophic cardiomyopathy in a transplanted heart. *Circulation.* 2014;130(12):1010-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010802.