

## Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

## Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια με Μετάλλαξη της Τροπονίνης Τ. Η Υποκλινική Μορφή και η Γενετική Διάγνωση.

ΑΡΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ<sup>1</sup>, ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΜΗΛΙΟΥ<sup>1</sup>, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΑΡΕΦΑΛΑΚΗΣ<sup>1</sup>, ROBERT SEPP<sup>3</sup>, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Μονάδα Κληρονομικών Παθήσεων - Ειδικό Κέντρο Καρδιάς Αθλητών και Νέων

<sup>2</sup>Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών - Ελλάδα

<sup>3</sup>Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Sjaged - Ουγγαρία

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Υπερτροφική  
μυοκαρδιοπάθεια,  
υποκλινική μορφή,  
γενετικός έλεγχος,  
μετάλλαξη  
τροπονίνης Τ.**

Στην οικογένεια που περιγράφουμε η μητέρα είναι συμπτωματική και παρουσιάζει τυπική μορφολογικά υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (ΥΜΚ). Ο γιος της είναι ασυμπτωματικός και παρουσιάζει διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας, ενώ ο ηχωκαρδιογραφικός έλεγχος στον οποίο υπεβλήθη είναι φυσιολογικός. Ο γενετικός έλεγχος επιβεβαίωσε την διάγνωση της τυπικής μορφής της νόσου στη μητέρα και την υποκλινική της μορφή στον γιο, αποκαλύπτοντας την υπεύθυνη μετάλλαξη Arg286Cys στο γονίδιο που κωδικοποιεί την καρδιακή τροπονίνη Τ (TNNT2).

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
10 Ιουλίου 2008  
Ημερ. αποδοχής:  
20 Νοεμβρίου 2008

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Άρης Αναστασάκης

Αλ. Παπαναστασίου 32  
154 51 Ν. Ψυχικό,  
Αθήνα  
e-mail:  
[sotoaris@panafonet.gr](mailto:sotoaris@panafonet.gr)

**Η** υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (ΥΜΚ) είναι νόσος γενετικής αιτιολογίας που προκαλείται κυρίως από μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες του σαρκομερίου. Τυπικές ιστολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν υπερτροφία των μυϊκών ινών και αποδιοργάνωση της διάταξης των μυϊκών κυττάρων και μυοϊνιδίων, που συνδυάζεται με αύξηση του χαλαρού συνδετικού ιστού.<sup>1</sup>

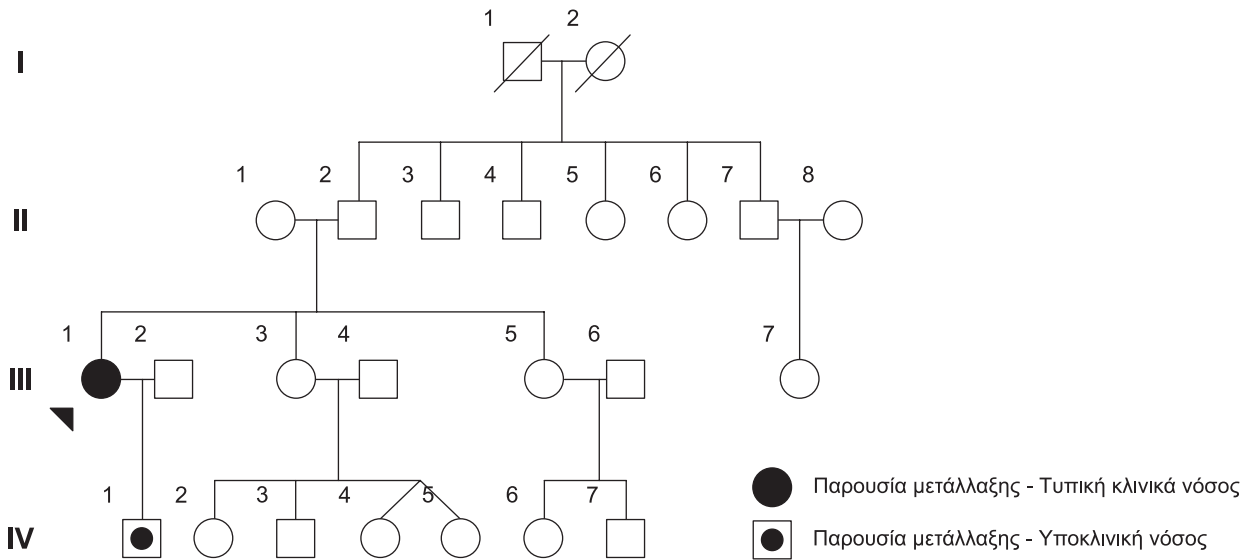
Πριν την αναγνώριση των γονιδίων που συνδέονται με τη νόσο, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όριζε την ΥΜΚ με βάση την παρουσία δυσανάλογης υπερτροφίας της αριστερής ή σε μερικές περιπτώσεις και της δεξιάς κοιλίας.<sup>2</sup> Σύμφωνα με αυτά τα κλασικά κλινικά κριτήρια, η επίπτωση της ΥΜΚ στον δυτικό κόσμο είναι περίπου 1/5000.<sup>3</sup>

Σήμερα οι μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη συστολή και διαστολή, έχουν αναγνωρισθεί ως η κύρια

αιτία της ΥΜΚ. Τουλάχιστον ένα 20% των φορέων παθολογικών γονιδίων της νόσου, δεν πληρούν τα συμβατικά ηχωκαρδιογραφικά κριτήρια.<sup>4</sup> Το γεγονός αυτό μας οδηγεί στην αντιμετώπιση νέων διαγνωστικών προβλημάτων που αφορούν την εντόπιση υποκλινικών μορφών της νόσου.<sup>5-11</sup>

### Περιγραφή περίπτωσης

Στην εικόνα 1 βλέπουμε την ασθενή μας (Π 1), μια γυναίκα ηλικίας 58 ετών σήμερα, η οποία διεγνώσθη με ΥΜΚ σε ηλικία 30 ετών, με αφορμή συμπτωματολογία στηθαγχικών ενοχλημάτων και δύσπνοιας προσπαθείας. Λόγω ενός επεισοδίου απώλειας συνείδησης η ασθενής υπεβλήθη σε ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο (ΗΦΕ) κατά τη διάρκεια του οποίου προκλήθηκε κοιλιακός πτερυγισμός που μετέπεσε σε κοιλιακή μαρμαρυγή με απώλεια συνείδησης της ασθενούς η οποία στη συνέχεια ανετάχθη ηλεκτρικά.



Εικόνα 1. Οικογενειακό δένδρο ασθενούς με ΥΜΚ.

Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώνεται φύσημα εξώθησης, έντασης 2/6, ιδίως ακουστό στην κορυφή της καρδιάς. Το ΗΚΓ της είναι παθολογικό με φλεβοκομβικό ρυθμό, παρουσία αριστερού άξονα, επίπεδα ή αρνητικά κύματα Τ στις απαγωγές I και aVL και μικρά κύματα q στις απαγωγές aVL και V<sub>3</sub>-V<sub>4</sub> (Εικόνα 2). Στο υπερηχοκαρδιογράφημα παρουσιάζεται μέτρια υπερτροφία με μέγιστο πάχος τοιχώματος περίπου 2cm (Εικόνα 3). Δεν καταγράφεται πρόσθια συστολική κίνηση της μιτροειδούς ούτε κλίση πίεσης στον χώρο εξόδου ή ενδοκοιλιακά.

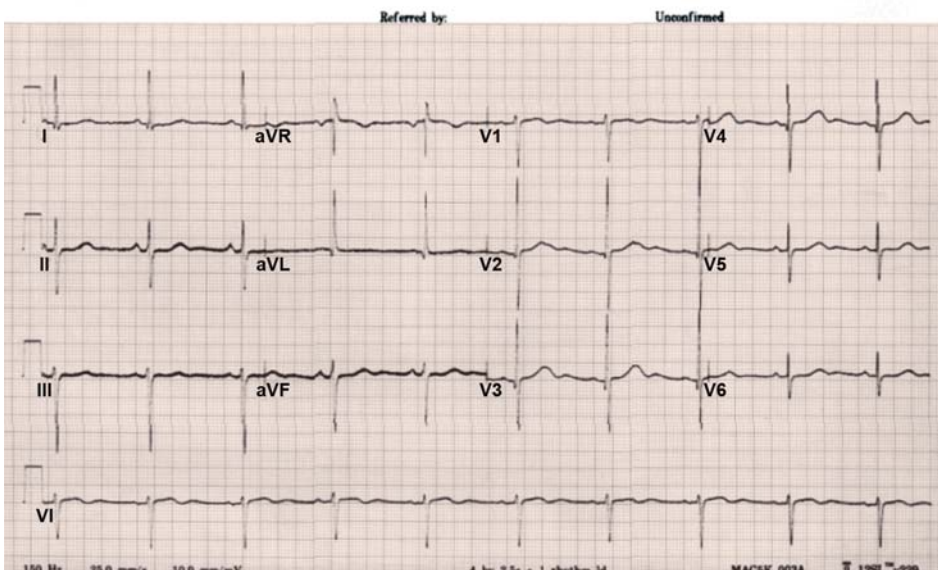
Λαμβάνοντας υπόψη το δυνητικά κακόηθες γενετικό υπόστρωμα, το ιστορικό των συγκοπτικών

προσυγκοπτικών επεισοδίων και τα αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης, η ασθενής χαρακτηρίστηκε ως υψηλού κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και υπεβλήθη σε εμφύτευση αυτόματου καρδιακού απινιδωτή.<sup>12-20</sup>

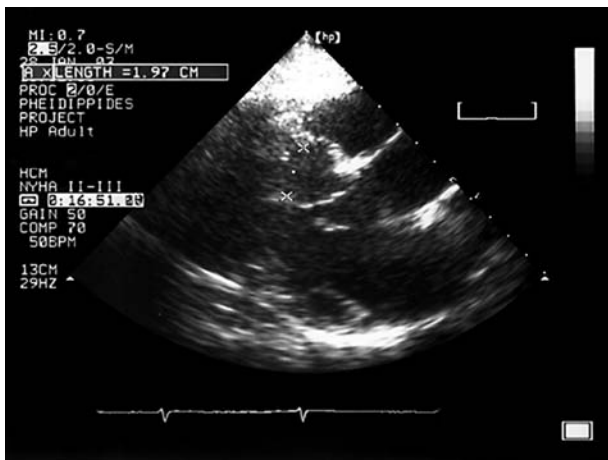
### Οικογενειακός έλεγχος

#### Α. Κλινικός έλεγχος οικογένειας

Ο γιος (Εικόνα 1) της ασθενούς (IV 1) εξετάστηκε πρώτη φορά σε ηλικία 27 ετών στα πλαίσια του οικογενειακού ελέγχου, ενώ ήταν ασυμπτωματικός. Το



Εικόνα 2. ΗΚΓ ασθενούς με ΥΜΚ



Εικόνα 3. Υπερηχοκαρδιογράφημα της ασθενούς με εμφανή υπερτροφία μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

ΗΚΓ του ήταν παθολογικό με κύματα Q στις απαγωγές II, III, aVF, V5 και V6 και αρνητικά T στην aVL

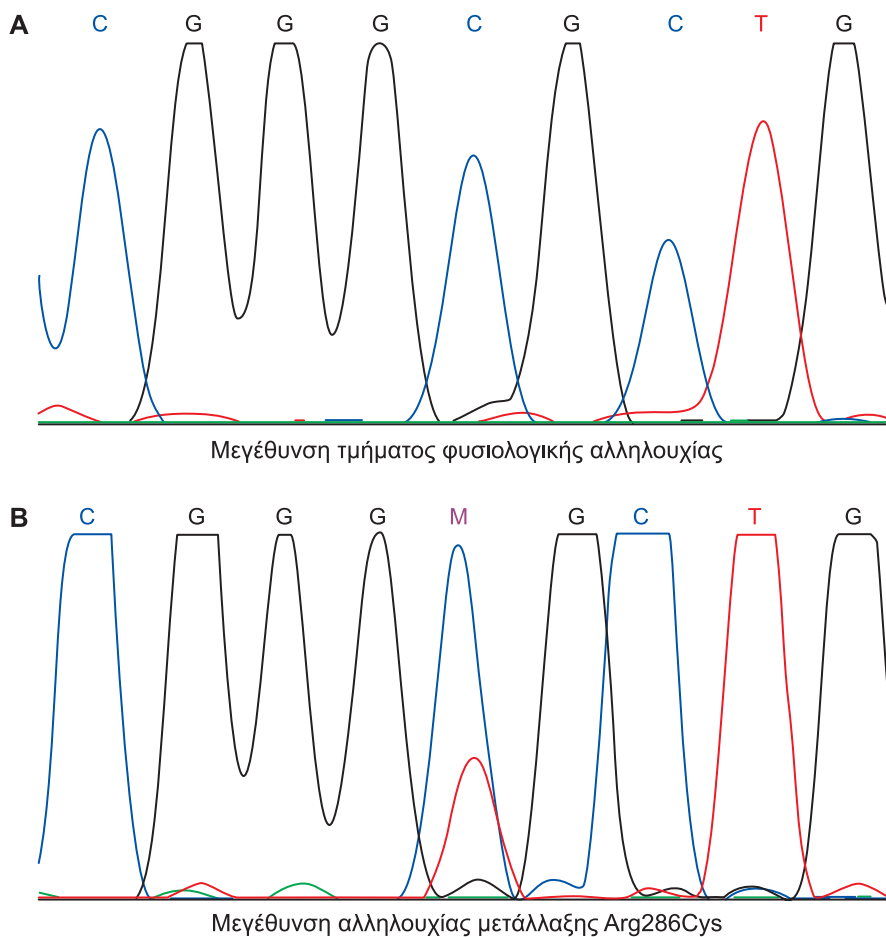
(Εικόνα 5). Η υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων (Εικόνα 6).

Σύμφωνα με την κλινική εξέταση, το ΗΚΓ και τον υπερηχογραφικό έλεγχο στους υπόλοιπους συγγενείς Α' βαθμού, κανείς δεν πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια της τυπικής ή υποκλινικής μορφής της Υπερτροφικής Μυοκαρδιοπάθειας.<sup>4,11-14</sup>

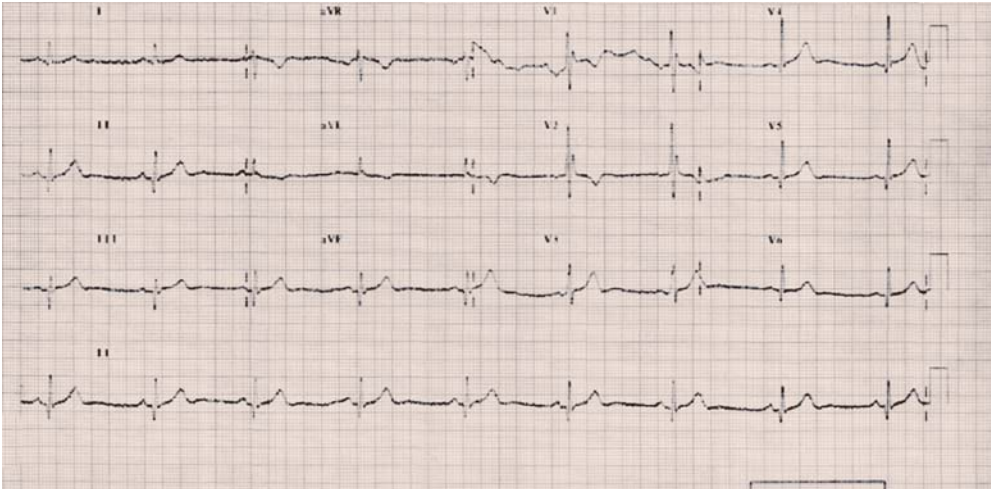
### B. Γενετικός έλεγχος

Περιφερικό φλεβικό αίμα ελήφθη κατά την αρχική εξέταση της ασθενούς (III 1) και της οικογενείας και χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή γενετικού υλικού DNA, με τη βοήθεια ειδικού kit (Nucleon BACC2). Έγγραφη συγκατάθεση ελήφθη από όλους τους εξεταζομένους και από τους γονείς των ανηλίκων που συμμετείχαν στη μελέτη.

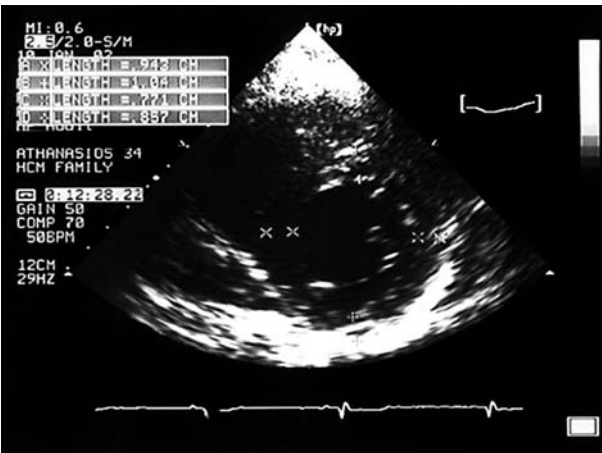
Κατά τη διαδικασία αυτή του γενετικού ελέγχου<sup>12</sup> ανακαλύφθηκε ότι η ασθενής (III 1) είναι ετερόζυγος φορέας μετάλλαξης στο καταληκτικό εξώ-



Εικόνα 4. Γενετικός έλεγχος με PCR όπου αποκαλύπτεται η μετάλλαξη Arg286Cys στο γονίδιο της TNNT<sub>2</sub>



**Εικόνα 5.** ΗΚΓ του γιου ασθενούς με ΥΜΚ. Παρατηρήστε τα q στις απαγωγές II, III, aVF, V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub> και το αρνητικό T στην aVL



**Εικόνα 6.** Υπερηχοκαρδιογράφημα του γιου της ασθενούς χωρίς αξιολογικά παθολογικά ευρήματα.

νιο του γονιδίου (εξώνιο 16). Η μετάλλαξη συνίσταται σε μια CT μετάθεση C→T στη θέση g19159, μια μεταλλαγή του αμινοξέος της αργινίνης (CGC) σε αυτό της κυστεΐνης (TGC) (Εικόνα 4). Η υπεύθυνη για τη νόσο μετάλλαξη είναι η Arg 286Cys στο εξώνιο 16 που κωδικοποιεί την καρδιακή τροπονίνη T (TNNT2).

Συνολικά δέχθηκαν να ελεγχθούν γενετικά 4 μέλη της οικογένειας. Η ασθενής (III 1), ο γιος της (IV 1), η αδελφή της (III 3) και μια κόρη της αδελφής της (IV 5). Γνωρίζοντας τη θέση μεταλλαγής στο γονίδιο TNNT2 υπεύθυνη για την εμφάνιση ΥΜΚ στην ασθενή (III 1), ήταν εύκολο να πιστοποιηθεί η ύπαρξη της και σε άλλα μέλη της οικογένειας της. Έτσι, μετά τον πολλαπλασιασμό PCR του εξωνίου 16 των συγγενών που υπήρχε DNA δείγμα, το προϊόν αμέσως υποβλήθηκε σε αυτόματη ανάλυση αλληλουχίας στη συγκεκριμένη περιοχή και ο γενετικός

έλεγχος αποκάλυψε και στον γιο της την ίδια μετάλλαξη Arg286Cys στο γονίδιο της TNNT2 (Εικόνα 4).

### Γ. Παρακολούθηση

- Η ασθενής (III 1) συνεχίζει να παρακολουθείται τακτικά (κάθε 3 χρόνια) έχοντας σταθερή πορεία και χωρίς ακόμα να έχει γίνει εκφόρτιση του απινιδωτή.
- Ο γιος (IV1) της ασθενούς παραμένει σε τακτική παρακολούθηση επίσης. Σήμερα είναι 40 ετών συνεχίζει να είναι ασυμπτωματικός, το ΗΚΓ του δεν έχει διαφοροποιηθεί σημαντικά, ενώ το υπερηχοκαρδιογράφημα εξακολουθεί να είναι φυσιολογικό με πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος 1,1cm και οπισθίου τοιχώματος αριστερής κοιλίας 0,9cm.
- Τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας, γονοτυπημένα χωρίς την μετάλλαξη και μη γονοτυπημένα, συνεχίζουν να παρακολουθούνται κατά μέσο όρο κάθε 5 χρόνια. Η κλινική τους κατάσταση χαρακτηρίζεται σταθερή, ενώ δεν έχουν εμφανίσει μορφολογικά τη νόσο ούτε υπάρχουν ενδείξεις υποκλινικής μορφής.

### Συζήτηση

Η ΥΜΚ μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο.<sup>7</sup> Κάθε ασθενής έχει δύο αντίγραφα γονιδίου (αλληλία), ένα από κάθε γονιό, εκ των οποίων στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων ένα μόνο είναι παθολογικό.<sup>8</sup> Κατά συνέπεια κάθε απόγονος έχει 50% πιθανότητες να κληρονομήσει το παθολογικό γονίδιο χωρίς να είναι απαραίτητο ότι θα εκδηλώσει πλήρως τη νόσο. Με αυτό το δεδο-

μένο, η εκτίμηση των συγγενών των ασθενών με ΥΜΚ πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή.

Η έναρξη της κλινικής έκφρασης της ΥΜΚ εξαρτάται και από την ηλικία. Έχει περιγραφεί σε βρέφη και παιδιά αλλά τα στοιχεία είναι περιορισμένα.<sup>5,6</sup> Συνήθως εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας που είναι φάση γρήγορης σωματικής ανάπτυξης.<sup>4</sup> Πρώτα εμφανίζονται τα ΗΚΓ στοιχεία και στη συνέχεια η νόσος εκδηλώνεται μορφολογικά και μπορεί να διαγνωστεί υπερηχογραφικά. Υπάρχουν ενδείξεις ότι μερικοί τύποι της νόσου εκδηλώνονται πλήρως μετά την ηλικία των 40 ετών. Επίσης, υπάρχουν και μορφές της νόσου που δεν θα εκφραστούν ποτέ πλήρως κλινικά και αυτό το καθορίζει η διεισδυτικότητα του παθολογικού γονιδίου. Αυτός είναι ο λόγος που η τακτική κλινική εξέταση των απογόνων των ασθενών είναι πολύ σημαντική.

### Η διάγνωση και υποκλινικός τύπος της νόσου

Το τυπικό κριτήριο της υπερτροφίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να απουσιάζει (μέγιστο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας > 15χιλιοστά), αλλά η παρουσία συμπτωμάτων, ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων ή/και ελασσόνων υπερηχοκαρδιογραφικών διαταραχών, έχουν υψηλή πιθανότητα να αποτελούν έκφραση ενός παθολογικού, σχετιζόμενου με τη νόσο γονιδίου. Αυτό ακριβώς οδήγησε τους McKenna και συν. στηρίζόμενοι στις κλινικογε-

νετικές συσχετίσεις να προτείνουν κριτήρια για διάγνωση της υποκλινικής μορφής της νόσου σε μέλη προσβεβλημένων οικογενειών.<sup>4</sup> Τα κριτήρια αυτά φαίνονται στον πίνακα 1.

Γενικά, μέσα σε κάθε οικογένεια με κληρονομική νόσο υπάρχουν πέρα από τον ασθενή, άτομα της οικογένειας του, συγγενείς εξ αίματος με υποκλινικές μορφές των νοσημάτων αυτών. Ένας ασθενής που πάσχει από την υποκλινική μορφή μιας νόσου μπορεί να είναι συμπτωματικός ή ασυμπτωματικός, ενώ η νόσος δεν εμφανίζεται με τα τυπικά μορφολογικά της χαρακτηριστικά.

Οι κλινικογενετικές συσχετίσεις των οικογενειών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι ποσοστό τουλάχιστον 20% των ενηλίκων που φέρουν υπεύθυνη για τη νόσο μετάλλαξη, δεν πληρούν τα κλασσικά κριτήρια.<sup>4,12-14</sup>

Στην περίπτωση της οικογένειας που μελετήσαμε, ο γιος της ασθενούς (IV 1), αν και έχει ολοκληρώσει την ανάπτυξη του, δεν εμφανίζει την τυπική εικόνα της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας με υπερηχογραφική υπερτροφία. Η υποκλινική μορφή της νόσου ετέθη ως κλινική υποψία σε αυτόν, βάσει ενός μείζονος ηλεκτροκαρδιογραφικού κριτηρίου (κύματα Q στις κατώτερες απαγωγές).<sup>4</sup> Τη διάγνωση επιβεβαίωσε οριστικά ο γενετικός έλεγχος και ο εντοπισμός της υπεύθυνης μετάλλαξης Arg286Cys, στο εξόνιο 16 του γονιδίου της TNNT2 που προήρθε από την μητέρα του.

Πίνακας 1. Διάγνωση ΥΜΚ σε συγγενείς Α' βαθμού των ασθενών

Μείζονα	Ελάσσονα
<p><i>Ηχωκαρδιογραφικά</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας <math>\geq 13\text{mm}</math> στο πρόσθιο μεσοκοιλιακό ή στο οπίσθιο τοίχωμα ή <math>\geq 15\text{mm}</math> στο οπίσθιο μεσοκοιλιακό ή στο ελεύθερο τοίχωμα</li> <li>Σοβαρό SAM (επαφή μεσοκοιλιακού- γλωχίνας)</li> </ul> <p><i>Ηλεκτροκαρδιογραφικά</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Υπερτροφία αριστερή κοιλίας &amp; διαταραχές αναπόλωσης (Romhilt &amp; Estes)</li> <li>Ανεστραμμένο T στις απαγωγές I και aVL (<math>\geq 3\text{mm}</math>) με διαφορά άξονα QRS-T <math>\geq 30^\circ</math>, V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub> (<math>\geq 3\text{mm}</math>) ή II &amp; III &amp; aVF (<math>\geq 5\text{mm}</math>)</li> <li>Παθολογικά Q (&gt;40 msec ή &gt;25% του R) σε δύο τουλάχιστον απαγωγές από τις II, III, aVF (απουσία αριστερού πρόσθιου ημισκελικού αποκλεισμού), V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub> ή I, aVL, V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας 12mm στο πρόσθιο μεσοκοιλιακό ή στο οπίσθιο τοίχωμα ή 14mm στο οπίσθιο μεσοκοιλιακό ή στο ελεύθερο τοίχωμα</li> <li>Μέτριο SAM (όχι επαφή μεσοκοιλιακού – γλωχίνας)</li> <li>Περίσσεια ιστού μιτροειδικών γλωχίνων</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Πλήρης αποκλεισμός σκέλους ή ήπιες διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγής</li> <li>Ελάσσονες διαταραχές αναπόλωσης στις αριστερές απαγωγές</li> <li>Βαθύ S στην V<sub>2</sub> (&gt;25mm)</li> <li>Ανεξήγητος πόνος στο στήθος, δύσπνοια ή συγκοπτικό επεισόδιο</li> </ul>
<p>Διάγνωση της HCM σε συγγενείς Α' βαθμού</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 μείζον κριτήριο</li> <li>2 ελάσσονα ηχωκαρδιογραφικά κριτήρια ή</li> <li>1 ελασσον ηχωκαρδιογραφικό &amp; 2 ελάσσονα ηλεκτροκαρδιογραφικά</li> </ul>	

## Κάτι από το αύριο στο σήμερα

Η αυξανόμενη γνώση και κατανόηση της μοριακής βάσης και παθοφυσιολογίας της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας έχουν αλλάξει τον ορισμό της νόσου, ώστε να μην αποκλείει πλέον και περιπτώσεις στις οποίες η υπερτροφία απουσιάζει.<sup>11,14</sup> Η παρουσία τυπικών υποκλινικών μορφών της νόσου μέσα στην ίδια οικογένεια, συνειδητοποιούμε σταδιακά ότι δεν είναι σπάνιο φαινόμενο.

Στην παρούσα φάση ο έλεγχος της οικογένειας και η χρήση των κλινικών κριτηρίων για της υποκλινικές μορφές της νόσου σε συγγενείς ασθενών, μπορεί να βοηθήσει την τρέχουσα κλινική πράξη για τη διάγνωση των μορφών αυτών που στο πρόσφατο παρελθόν διέφευγαν.

Σήμερα η εφαρμογή της γενετικής διάγνωσης, όπου αυτή είναι δυνατή, έχει σαφώς να προσθέσει στην κλινική μας πράξη και να προσφέρει στις εν λόγω οικογένειες όχι τόσο σε επίπεδο διαστρωμάτωσης κινδύνου, όσο σε επίπεδο διάγνωσης υποκλινικών μορφών και «φυσιολογικών» φορέων του παθολογικού γονιδίου.

Τέλος δεν πρέπει να αγνοήσουμε ότι η ανακάλυψη μιας μετάλλαξης σε μια οικογένεια αφορά και επηρεάζει τις ζωές πολλών ανθρώπων της οικογένειας αυτής. Μας δίνει τη δυνατότητα να διακρίνουμε ποιοι έχουν την μετάλλαξη και ποιοι όχι και κατά συνέπεια ποιοι πραγματικά έχουν την πιθανότητα να αναπτύξουν τη νόσο.<sup>11,18-20</sup> Έτσι μειώνονται κατά πολύ οι άνθρωποι που χρειάζεται να ελέγχονται τακτικά. Αυτό δεν μπορεί να αφήσει αδιάφορες τις υπηρεσίες υγείας μιας χώρας από πλευράς κόστους και οφέλους της κοινωνίας που υπηρετούν.

## Βιβλιογραφία

- Richardson P, McKenna W, Bristow W et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: 841-842.
- Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980; 44: 672-673.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation*. 1995; 92: 785-789.
- McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart*. 1997; 77: 130-132.
- McKenna WJ, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981; 47: 532-538.
- Maron BJ, Roberts WC. Cardiomyopathies in the first two decades of life. *Cardiovasc Clin*. 1981; 11: 35-78.
- Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2001; 33: 655-670.
- Pascal R, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003; 107: 2227-2232.
- Arad M, Seidman JG, Seidman CE. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2002; 11: 2499-2506.
- Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001; 104: 557-567.
- American College of Cardiology, European Society of Cardiology. ACC/ESC. Clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1965.
- Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and a-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1058-1064.
- Moolman JC, Corfield VA, Posen B et al Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 549-555.
- Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, Fujio Y, Nagata S, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K. Novel missense mutation in cardiac troponin T gene found in Japanese patient with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 1997; 29: 839-843.
- Geibel A, Brugada P, Zehender M, Stevenson W, Waldecker B, Wellens HJ. Value of programmed electrical stimulation using a standardized ventricular stimulation protocol in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987; 60: 738-739.
- Kuck K-H, Kunze KP, Schluter M, Nienaber GA, Costard A. Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy: results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J*. 1988; 9: 177-185.
- Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy: prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation*. 1992; 86: 730-740.
- Elliott PM, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004; 363: 1881-1891.
- MacRae CA, Ellinor PT. Genetic screening and risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2326.
- Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1899-1908.