Ghidul ESC 2023 pentru managementul cardiomiopatiilor

Elaborat de grupul de lucru pentru managementul cardiomiopatiilor al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Autori/Membri ai grupului de lucru: Elena Arbelo, (Președinte) (Spania),‡, Alexandros Protonotarios*†, (Coordonatorul grupului de lucru) (Regatul Unit), Juan R. Gimeno, (Coordonatorul grupului de lucru) (Spania), Eloisa Arbustini (Spania), Cristina Basso (Italia), Connie R. Bezzina (Olanda), Elena Biagini Rudolf A. de Boer (Italia), Nico A. Blom[1] (Olanda), Tim De Winter (Belgia), Perry M. Elliott (Regatul Unit), Marcus Flather (Regatul Unit), Pablo Garcia-Pavia (Spania), Kristina H. Haugaa (Suedia) Jodie Ingles (Australia), Ruxandra Oana Jurcut (Romania), Sabine Klaassen (Germania), Giuseppe Limongelli (Italia), Bart Loeys[2] (Belgia), Jens Mogensen (Danemarca), Iacopo Olivotto (Italia), Antonis Pantazis (Regatul Unit), Sanjay Sharma James S. Ware (Regatul Unit), J. Peter Van Tintelen (Olanda), James S. Ware (Regatul Unit), Juan Pablo Kaski*†, (Presedinte) (Regatul Unit), și Grupul de Documente Științifice al ESC.

* Autorii corespondenți: Elena Arbelo, Secția de Aritmii, Departamentul de Cardiologie, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spania, IDIBAPS, Institutul de Cercetare August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spania, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spania, și Rețeaua Europeană de Referință pentru Boli Rare, de Prevalență Redusă și Complexe ale Inimii, ERN GUARD-Heart, Barcelona, Spania.Tel: +34 93 22 75 55 11, E-mail: elenaarbelo@secardiologia.es; și Juan Pablo Kaski, Centrul pentru Boli Cardiovasculare Moștenite și Rare la Copii, University College London, Institutul de Științe Cardiovasculare, Londra, Regatul Unit și Centrul pentru Boli Cardiovasculare Moștenite, Great Ormond Street Hospital, Londra, Regatul Unit. Tel: +44 78 29 88 39, E-mail: j.kaski@ucl.ac.uk.

† Cei doi președinți au contribuit în mod egal la acest document și sunt autorii corespondenți comuni.
‡ Cei doi coordonatori ai Grupului de Lucru au contribuit în mod egal la acest document.

Afilierea autorilor/membrilor grupului de lucru este listată în informațiile despre autori.
[1] În numele Asociației Europene de Cardiologie Pediatrică și Congenitală (AEPC)
[2] În numele Societății Europene de Genetică Umană (ESHG)
Comitetul Ghidurilor de Practică Clinică ESC (CPG): listat în anexă.
Comunitățile de sub-specialitate ESC care au participat la dezvoltarea acestui document:
Asociații: Asociația Profesioniștilor de Îngrijire Cardiovasculară și Profesii Asociate (ACNAP), Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI), Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă (EAPC), Asociația Europeană de Ritm Cardiac (EHRA), Asociația pentru Insuficiență Cardiacă (HFA).
Consilii: Consiliul pentru Genomica Cardiovasculară.
Grupuri de lucru: Anatomie și Patologie de Dezvoltare, Boli Miocardice și Pericardice.
Forumul Pacienților
Conținutul acestor Ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat exclusiv pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată nicio utilizare comercială. Nicio parte din Ghidurile ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă în nicio formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permisiunea poate fi obținută prin trimiterea unei cereri scrise către Oxford University Press, editorul European Heart Journal, și partea autorizată să gestioneze astfel de permisiuni în numele ESC (journals.permissions@oup.com).
Declinarea răspunderii: Ghidurile ESC reprezintă punctele de vedere ale ESC și au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul publicării. ESC nu este responsabilă în cazul oricărei contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între Ghidurile ESC și orice alte recomandări oficiale sau ghiduri emise de autoritățile publice de sănătate competente, în special în legătură cu utilizarea corectă a strategiilor terapeutice sau de asistență medicală. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în considerare pe deplin Ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică, precum și în determinarea și implementarea strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice; cu toate acestea, Ghidurile ESC nu înlocuiesc, în niciun fel, responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii corespunzătoare și precise, având în vedere starea de sănătate a fiecărui pacient și în consultare cu acel pacient și, acolo unde este cazul și/sau necesar, cu îngrijitorul pacientului. De asemenea, Ghidurile ESC nu scutesc profesioniștii din domeniul sănătății de responsabilitatea de a lua în considerare în mod complet și atent recomandările sau ghidurile oficiale actualizate emise de autoritățile competente în domeniul sănătății publice, pentru a gestiona fiecare caz al pacientului în conformitate cu datele științifice acceptate, conform obligațiilor lor etice și profesionale. Este, de asemenea, responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății să verifice regulile și reglementările aplicabile privind medicamentele și dispozitivele medicale la momentul prescrierii.
Descărcat de la https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehad194/7246608 de către un vizitator la 06 septembrie 2023
© Societatea Europeană de Cardiologie 2023. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiuni, vă rugăm să trimiteți un e-mail la: journals.permissions@oup.com.
© Societatea Europeană de Cardiologie 2023. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiuni, vă rugăm să trimiteți un e-mail la: journals.permissions@oup.com.

Revizorii documentului: Philippe Charron, (Coordonator al revizuirii GPC) (Franța), Massimo Imazio, (Coordonator al revizuirii GPC) (Italia), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Franța), Michael Arad (Israel), Folkert W. Asselbergs (Olanda), Riccardo Asteggiano (Italia), Zofia Bilinska (Polonia), Damien Bonnet (Franța), Henning Bundgaard (Danemarca), Nuno Miguel Cardim (Portugalia), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croația), Gaetano Maria De Ferrari (Italia), Veronica Dusi (Italia), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Franța), Estelle Gandjbakhch (Franța), Tiina Heliö (Finlanda), Konstantinos Koskinas (Elveția), Dipak Kotecha (Regatul Unit), Ulf Landmesser (Germania), George Lazaros (Grecia), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Cehia), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Benjamin Meder (Germania), Richard Mindham (Regatul Unit), James Moon (Regatul Unit), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Steffen Petersen (Regatul Unit), Eva Prescott (Danemarca), Mary N. Sheppard (Regatul Unit), Gianfranco Sinagra (Italia), Marta Sitges (Spania), Jacob Tfelt-Hansen (Danemarca), Rhian Touyz (Canada), Rogier Veltrop (Olanda), Josef Veselka (Cehia), Karim Wahbi (Franța), Arthur Wilde (Olanda) și Katja Zeppenfeld (Olanda)

Toți experții implicați în dezvoltarea acestor ghiduri au depus declarații de interese. Acestea au fost adunate într-un raport și publicate simultan într-un document suplimentar la ghiduri. Raportul este disponibil și pe site-ul web al ESC www.escardio.org/Guidelines.
Consultați online European Heart Journal pentru documentele suplimentare care includ informații de fond și tabele cu dovezi.

Cuvinte cheie: Ghiduri • Aritmie • Cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept • Cardiomiopatii • Diagnostic • Cardiomiopatie dilatativă • Genetică • Consiliere genetică • Testare genetică • Cardiomiopatie hipertrofică • Defibrilator cardiac implantabil • Management • Imagistică multimodală • Cardiomiopatie ventriculară non-dilatativă de VS• Sarcină • Cardiomiopatie restrictivă • Stratificarea riscului • Screening • Sport • Moarte subită cardiacă

Echipa de traducere: Alexandra Apostu, Teodora Bărboi, Radu Ciorbagiu, Anisia Cristea, Adriana Dorobanțu, Teodora Negrea, Roxana Stroescu, Andreea Teodorescu
Coordonator traducere limba română: Prof Dr. Ruxandra Jurcuț

Cuprins

1. Preambul 7
2. Introducere 9
3. Abordarea fenotipică a cardiomiopatiilor 9
3.1. Definiții 12
3.2. Fenotipurile cardiomiopatiilor 12
3.2.1. Cardiomiopatia hipertrofică 12
3.2.2. Cardiomiopatia dilatativă 12
3.2.3. Cardiomiopatia non-dilatativă de ventricul stâng 12
3.2.4. Cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept 14
3.2.5. Cardiomiopatie restrictivă 15
3.3. Alte trăsături și sindroame asociate cu fenotipuri de cardiomiopatie 15
3.3.1. Hipertrabecularea ventriculului stâng (non-compactarea ventriculara stângă) 15
3.3.2. Sindromul Takotsubo 15
4. Epidemiologie 15
4.1. Populații speciale 16
5. Managementul integrat al pacientului 16
5.1. Echipe multidisciplinare pentru cardiomiopatie 16
5.2. Coordonarea între diferite niveluri de îngrijire 16
6. Parcursul pacientului 17
6.1. Prezentarea clinică 18
6.2. Evaluarea inițială 18
6.3. Abordarea sistematică a diagnosticului de cardiomiopatie 18
6.4. Anamneza și examenul clinic 18
6.5. Electrocardiograma de repaus și ambulatorie 19
6.6. Teste de laborator 22
6.7. Imagistica multimodală 22
6.7.1. Considerații generale 22
6.7.2. Ecocardiografia 22
6.7.3. Rezonanța magnetică cardiacă 23
6.7.3.1. Considerații speciale 23
6.7.4. Tomografie computerizată și tehnici de medicină nucleară 26
6.7.5. Biopsie endomiocardică 26
6.8. Testarea și consilierea genetică 27
6.8.1. Arhitectura genetică 27
6.8.2. Testarea genetică 27
6.8.2.1. Cardiomiopatii non-mendeliene și implicațiile pentru testarea genetică 32
6.8.2.2. Rapoartele testelor genetice și interpretarea variantelor 32
6.8.3. Consiliere genetică 32
6.8.3.1. Consilierea genetică la copii 32
6.8.3.2. Consiliere genetică pre- și post-testare (proband) 33
6.8.3.3. Consiliere genetică pentru testarea în cascadă 33
6.8.3.4. Diagnostic genetic pre-natal sau pre-implantare 34
6.9. Abordarea diagnostică la pacienții pediatrici 35
6.9.1. Cardiomiopatie cu debut infantil și în copilăria timpurie 36
6.10. Principii generale în managementul pacienților cu cardiomiopatie 37
6.10.1. Evaluarea simptomelor 37
6.10.2. Managementul insuficienței cardiace 37
6.10.2.1. Terapia preventivă a insuficienței

cardiace la purtătorii asimptomatici/expresia precoce a bolii ... 38
6.10.2.2. Transplant cardiac ... 38
6.10.2.3. Dispozitive de asistență ventriculară stângă ... 38
6.10.3. Managementul aritmiilor atriale ... 39
6.10.3.1. Anticoagulare ... 39
6.10.3.2. Controlul ritmului ... 39
6.10.3.3. Controlul frecvenței ... 41
6.10.3.4. Comorbidități și managementul factorilor de risc ... 41
6.10.4. Managementul aritmiilor ventriculare ... 42
6.10.5. Dispozitivele cardiace: defibrilatorul cardiac implantabil ... 42
6.10.6. Urmărirea de rutină a pacienților cu cardiomiopatie ... 44
6.11. Screeningul familial și urmarirea rudelor ... 44
6.11.1. Considerații speciale în screeningul familial ... 45
6.12. Suportul psihologic la pacienții cu cardiomiopatie și membrii familiei ... 46
7. Fenotipuri specifice ale cardiomiopatiei ... 47
7.1. Cardiomiopatia hipertrofică ... 47
7.1.1. Diagnostic ... 47
7.1.1.1. Criterii de diagnostic ... 47
7.1.1.2. Evaluare diagnostică ... 47
7.1.1.3. Ecocardiografie ... 47
7.1.1.4. Rezonanță magnetică cardiacă ... 48
7.1.1.5. Imagistica nucleară ... 49
7.1.2. Testare genetică și screening familial ... 49
7.1.3. Evaluarea simptomelor ... 50
7.1.4. Managementul simptomelor și complicațiilor ... 50
7.1.4.1. Managementul obstrucției tractului de iesire al ventriculului stâng ... 51
7.1.4.1.1. Măsuri generale ... 51
7.1.4.1.2. Terapie medicamentoasă ... 51
7.1.4.1.3. Tratament invaziv al obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng (terapie de reducere septală) ... 53
7.1.4.2. Managementul simptomelor la pacienții fără obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului stâng ... 55
7.1.4.2.1. Insuficiență cardiacă și angina ... 55
7.1.4.2.2. Terapie de resincronizare cardiacă ... 55
7.1.5. Prevenția morții subite cardiace în cardiomiopatia hipertrofică ... 56
7.1.5.1. Anevrismele apicale ale ventriculului stâng ... 57
7.1.5.2. Disfuncția sistolică a ventriculului stâng ... 57
7.1.5.3. Captarea tardive de gadolinium la imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă ... 57
7.1.5.4. Răspunsul anormal al tensiunii arteriale la efort ... 57
7.1.5.5. Variante sarcomerice ... 58
7.1.5.6. Prevenția morții subite cardiace ... 58
7.2. Cardiomiopatia dilatativă ... 60
7.2.1. Diagnostic ... 60
7.2.1.1. Cazul index ... 60
7.2.1.2. Membrii familiei ... 60
7.2.1.3. Examinare diagnostică ... 60
7.2.1.4. Ecocardiografie ... 60
7.2.1.5. Rezonanță magnetică cardiacă ... 61
7.2.1.6. Imagistica nucleară ... 61
7.2.2. Testare genetică și screening familial ... 61
7.2.2.1. Testare genetică ... 61
7.2.3. Evaluarea simptomelor ... 62
7.2.4. Management ... 62
7.2.5. Prevenția morții subite cardiace în cardiomiopatia dilatativă ... 62
7.2.5.1. Prevenția secundară a morții subite cardiace ... 62
7.2.5.2. Prevenția primară a morții subite cardiace ... 62
7.3. Cardiomiopatia non-dilatativă de ventricul stâng ... 64
7.3.1. Diagnostic ... 64
7.3.1.1. Cazul index ... 64
7.3.1.2. Membrii familiei ... 64
7.3.1.3. Investigații diagnostice ... 64
7.3.1.4. Caracteristici electrocardiografice ... 65
7.3.1.5. Ecocardiografie ... 65
7.3.1.6. Rezonanță magnetică cardiacă ... 65
7.3.1.7. Medicina nucleară ... 65
7.3.1.8. Biopsia endomiocardică ... 65
7.3.2. Testarea genetică ... 65
7.3.3. Evaluarea simptomelor ... 65
7.3.4. Management ... 65
7.3.5. Prevenția morții subite cardiace în cardiomiopatia non-dilatativă de ventricul stâng ... 66
7.3.5.1. Prevenția secundară a morții subite cardiace ... 66
7.3.5.2. Prevenția primară a morții subite cardiace ... 66
7.4. Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept ... 67
7.4.1. Diagnostic ... 67
7.4.1.1. Cazul index ... 67
7.4.1.2. Membrii familiei ... 67
7.4.1.3. Examinare diagnostică ... 67
7.4.1.4. Electrocardiogama și monitorizarea Holter ... 67
7.4.1.5. Ecocardiografia și rezonanță magnetică cardiacă ... 67
7.4.1.6. Biopsia endomiocardică ... 67
7.4.1.7. Medicina nucleară ... 67
7.4.1.8. Fenocopii ale cardiomiopatiei aritmogene de ventricul drept ... 68
7.4.2. Testare genetică și screening familial ... 68
7.4.3. Evaluarea simptomelor ... 68
7.4.4. Management ... 68
7.4.4.1. Terapia antiaritmică ... 68
7.4.5. Prevenția morții subite cardiace în cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept ... 68
7.4.5.1. Prevenția secundară a morții subite cardiace ... 69
7.4.5.2. Prevenția primară a morții subite cardiace ... 69
7.5. Cardiomiopatia restrictivă ... 70
7.5.1. Diagnostic ... 70
7.5.2. Testarea genetică ... 70
7.5.3. Evaluarea simptomelor ... 71
7.5.4. Management ... 71
7.6. Cardiomiopatii sindromice și metabolice ... 72
7.6.1. Boala Anderson–Fabry ... 72
7.6.1.1. Definiție ... 72
7.6.1.2. Diagnostic, evaluare clinică și diagnostic diferențial ... 72
7.6.1.3. Evoluție clinică, rezultat și stratificarea riscului ... 72
7.6.1.4. Management ... 75
7.6.2. RASopatii ... 75
7.6.2.1. Definiție ... 75
7.6.2.2. Diagnostic, evaluare clinică și diagnostic diferențial ... 75
7.6.2.3. Evoluție clinică, management și stratificarea riscului de moarte subită ... 75
7.6.2.4. Management ... 75
7.6.3. Ataxia Friedreich ... 76
7.6.3.1. Definiție ... 76
7.6.3.2. Diagnostic, evaluare clinică și diagnostic diferențial ... 76
7.6.3.3. Evoluție clinică, management și stratificarea riscului ... 77
7.6.3.4. Management ... 77
7.6.4. Tulburări de stocare a glicogenului ... 77
7.6.4.1. Definiție ... 77
7.6.4.2. Diagnostic, evaluare clinică și diagnostic diferențial ... 77
7.6.4.3. Evoluție clinică, management și stratificarea riscului ... 77
7.6.4.4. Management ... 77
7.7. Amiloidoza ... 77
7.7.1. Definiție ... 77
7.7.2. Diagnostic, evaluare clinică și diagnostic diferențial ... 77
7.7.3. Evoluție clinică și stratificarea riscului ... 78
7.7.4. Management ... 78
7.7.4.1. Terapii specifice ... 79
8. Alte recomandări ... 79
8.1. Sport ... 79
8.1.1. Beneficiile cardiovasculare ale exercițiului fizic ... 79
8.1.2. Moarte subită cardiacă legată de exerciții și recomandări istorice pentru pacienții cu cardiomiopatie ... 80
8.1.3. Recomandări privind exercițiile în cardiomiopatia hipertrofică ... 80
8.1.4. Recomandări privind exercițiile c în cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept ... 80

8.1.5. Recomandări privind exercițiul în cardiomiopatia dilatativă și cardiomiopatia non-dilatativă de ventricul stâng 80
8.2. Probleme reproductive 81
8.2.1. Contracepție, fertilizare in vitro și tratament hormonal 81
8.2.2. Managementul sarcinii 81
8.2.2.1. Pre-sarcină 81
8.2.2.2. Sarcina 81
8.2.2.3. Momentul și modul nașterii 82
8.2.2.4. Post-partum 82
8.2.2.5. Tratament farmacologic: aspecte generale 82
8.2.2.6. Cardiomiopatii specifice 82
8.2.2.7. Cardiomiopatia peripartum 83
8.3. Recomandări pentru intervenții chirurgicale non-cardiace 83
9. Cerințe pentru unități specializate de cardiomiopatii 84
10. Viața pacienților cu cardiomiopatie: sfaturi pentru pacienți 84
11. Diferențe de sex în cardiomiopatii 85
12. Comorbidități și factori de risc cardiovascular în cardiomiopatii 85
12.1. Factori de risc cardiovascular 85
12.2. Cardiomiopatia dilatativă 86
12.3. Cardiomiopatia hipertrofică 86
12.4. Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept 86
13. Boala coronavirusului (COVID-19) și cardiomiopatii 86
14. Mesaje cheie 86
15. Lacune în dovezi 87
16. Mesaje „Ce să faci” și „Ce să nu faci” din Ghiduri 89
17. Date suplimentare 93
18. Declarație de disponibilitate a datelor 93
19. Informații despre autori 93
20. Anexă 94
21. Mulțumiri 95
22. Referințe 95

Tabele de recomandări

Recomandare Tabelul 1 - Recomandări pentru furnizarea de servicii de către echipele multidisciplinare de cardiomiopatie 17
Recomandare Tabelul 2 - Recomandări pentru evaluarea diagnostică în cardiomiopatii 18
Recomandare Tabelul 3 - Recomandări pentru teste de laborator în diagnosticul cardiomiopatiilor 22
Recomandare Tabelul 4 - Recomandări pentru evaluarea ecocardiografică la pacienții cu cardiomiopatie 22
Recomandare Tabelul 5 - Recomandări pentru rezonanța magnetică la pacienții cu cardiomiopatie 24
Recomandare Tabelul 6 - Recomandări pentru tomografia computerizată și imagistica nucleară 26
Recomandare Tabelul 7 - Recomandare pentru biopsia endomiocardică la pacienții cu cardiomiopatie 26
Recomandare Tabelul 8 - Recomandări pentru testarea si consilierea genetică în cardiomiopatii 35
Recomandare Tabelul 9 - Recomandări pentru transplantul cardiac la pacienții cu cardiomiopatie 38
Recomandare Tabelul 10 - Recomandare pentru terapia cu dispozitive de asistență ventriculară stângaă la pacienții cu cardiomiopatie 38
Recomandare Tabelul 11 - Recomandări pentru gestionarea fibrilației atrială și flutterului atrial la pacienții cu cardiomiopatie 41
Recomandare Tabelul 12 - Recomandări pentru implantul de defibrilator cardiac implantabil la pacienții cu cardiomiopatie 43
Recomandare Tabelul 13 - Recomandări pentru urmărirea pacienților cu cardiomiopatie 44
Recomandare Tabelul 14 - Recomandări pentru screeningul familial și evaluarea ulterioară a rudelor 44
Recomandare Tabelul 15 - Recomandări privind sprijinul psihologic pentru pacienții și membrii familiilor cu cardiomiopatii 47
Recomandare Tabelul 16 - Recomandări pentru evaluarea obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng 47
Recomandare Tabelul 17 - Recomandări suplimentare pentru evaluarea prin rezonanță magnetică cardiovasculară în cardiomiopatia hipertrofică 48
Recomandare Tabelul 18 - Recomandări pentru tratamentul obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng (măsuri generale) 51
Recomandare Tabelul 19 - Recomandări pentru tratamentul medicamentos al obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng 52
Recomandare Tabelul 20 - Recomandări pentru terapie de reducție septală 54
Recomandare Tabelul 21 - Recomandări pentru indicațiile de stimulare cardiacă la pacienții cu obstrucție in tractul de ieșire a ventriculului stâng 55
Recomandare Tabelul 22 - Recomandări pentru angina de efort la pacienții fără obstrucție a tractului de ieșire al ventriculului stâng 55
Recomandare Tabelul 23 - Recomandări suplimentare pentru prevenția morții subite cardiace la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică 59
Recomandare Tabelul 24 - Recomandări pentru implantul de defibrilator cardiac la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă 64
Recomandare Tabelul 25 - Recomandări pentru monitorizarea electrocardiogramei în repaus și ambulatorie la pacienții cu cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng 65
Recomandare Tabelul 26 - Recomandări pentru un defibrilator cardiac implantabil la pacienții cu cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng 66
Recomandare Tabelul 27 - Recomandări pentru monitorizarea electrocardiogramei în repaus și ambulatorie la pacienții cu cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept 67
Recomandare Tabelul 28 - Recomandări pentru tratamentul antiaritmic la pacienții cu cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept 68
Recomandare Tabelul 29 - Recomandări pentru prevenția morții cardiace subite la pacienții cu cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept 69
Recomandare Tabelul 30 - Recomandări pentru managementul pacienților cu cardiomiopatie restrictivă 72
Recomandare Tabelul 31 - Recomandări privind exercițiile pentru pacienții cu cardiomiopatie 80
Recomandare Tabelul 32 - Recomandări pentru problemele de reproducere la pacienții cu cardiomiopatie 83
Recomandare Tabelul 33 - Recomandări pentru chirurgia non-cardiacă la pacienții cu cardiomiopatie 83
Recomandare Tabelul 34 - Recomandare privind managementul factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu cardiomiopatie 86

Lista de tabele

Tabel 1 Clase pentru recomandări 8
Tabel 2 Niveluri de dovezi 8
Tabel 3 Trăsături morfologice și funcționale utilizate pentru a descrie fenotipurile cardiomiopatiei 12
Tabel 4 Principalii indicatori epidemiologici la adulți și copii pentru diferitele fenotipuri de cardiomiopatie 15
Tabel 5 Exemple de tipare de moștenire care ar trebui să ridice suspiciunea unor etiologii genetice specifice, grupate în funcție de fenotipul cardiomiopatiei 19
Tabel 6 Exemple de semne și simptome care ar trebui să ridice suspiciunea unor etiologii specifice, grupate în funcție de fenotipul cardiomiopatiei 20
Tabel 7 Exemple de caracteristici electrocardiografice care ar trebui să ridice suspiciunea unor etiologii specifice, grupate în funcție de fenotipul cardiomiopatiei 21
Tabel 8 Teste de laborator de nivelul întâi (de efectuat la fiecare pacient) și de nivelul doi (de efectuat la pacienți selectați după evaluarea specialistului pentru a identifica etiologii specifice), grupate în funcție de fenotipul cardiomiopatiei 23
Tabel 9 Rezultate utile frecvent întâlnite în imagistica multimodală 26
Tabel 10 Prezentare generală a genelor asociate cu cardiomiopatii monogenice, nesindromice și contribuțiile lor relative la fenotipurile cardiomiopatice 28
Tabel 11 Utilitatea testării genetice în cardiomiopatii 31
Tabel 12 Probleme specifice de luat în considerare în consilierea copiilor 32

Tabel 13 Puncte cheie de discuție în consilierea genetică pre- și post-testare 34
Tabel 14 Opțiuni și implicații pre-natale și pre-implantare 34
Tabel 15 Povara fibrilației atriale și gestionarea acesteia în cardiomiopatii 40
Tabel 16 Considerații psihologice 46
Tabel 17 Evaluarea imagistică în cardiomiopatia hipertrofică 48
Tabel 18 Caracteristici ecocardiografice care sugerează etiologii specifice în cardiomiopatia hipertrofică 49
Tabel 19 Principalele caracteristici clinice asociate cu un risc crescut de moarte subită cardiacă 56
Tabel 20 Cauze non-genetice ale cardiomiopatiei dilatative 61
Tabel 21 Genotipuri cu risc ridicat și predictori asociați ai morții subite cardiace 64
Tabel 22 Caracteristici clinice și gestionarea cardiomiopatiilor sindromice și 73
Tabel 23 Indicatori de alarmă pentru boala Anderson–Fabry 75
Tabel 24 Ghid general pentru activitatea zilnică a pacienților cu cardiomiopatii 84
Tabel 25 Modulatori ai expresiei fenotipice a cardiomiopatiilor 86

Lista de figuri

Figura 1 Ilustrație centrală 10
Figura 2 Parcursul diagnosticului clinic al cardiomiopatiei 11
Figura 3 Exemple de fenotipuri ale cardiomiopatiei non-dilatative de ventricul stâng non-dilatative și corelările lor etiologice 13
Figura 4 Exemplificarea fenotipului cardiomiopatiei non-dilatative de ventricul stâng 14
Figura 5 Îngrijirea multidisciplinară a cardiomiopatiilor 17
Figura 6 Procesul imagistici multimodale în cardiomiopatii 24
Figura 7 Exemple de aspecte ale caracterizării tisulare obținute prin rezonanță magnetică cardiacă ce ar trebui să ridice suspiciunea unor etiologii specifice, grupate în funcție de fenotipul cardiomiopatiei 25
Figura 8 Arhitectura genetică a cardiomiopatiilor 31
Figura 9 Abordare centrată pe pacient pentru testarea genetică în cascadă la copii 33
Figura 10 Abordare clinică a cardiomiopatiei infantile și din copilărie . 36
Figura 11 Algoritm pentru screeningul familial și urmărirea membrilor familie 45
Figura 12 Protocol pentru evaluarea și tratamentul obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng 49
Figura 13 Algoritm pentru tratamentul insuficienței cardiace în cardiomiopatia hipertrofica 50
Figura 14 Diagrama privind managementului obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng 52
Figura 15 Lista de verificare pre-evaluare pentru pacienții care sunt considerați pentru terapiile invazive de reducere septală 53
Figura 16 Diagrama pentru implantarea unui defibrilator cardiac la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică 59
Figura 17 Implantarea defibrilatoarelor cardiace la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă sau cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng 63
Figura 18 Algoritm pentru abordarea deciziei de implantare a unui defibrilator cardiac la pacienții cu cardiomiopatie aritmogenică ventriculară dreaptă 70
Figura 19 Spectrul bolilor cardiace restrictive 71
Figura 20 Algoritm de diagnostic pentru boala Anderson–Fabry 76
Figura 21 Screening pentru amiloidoza cardiacă 78
Figura 22 Diagnosticul amiloidozei cardiace 79

Abrevieri și acronime

18F-FDG	18F-fluorodeoxiglucoză
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
99mTc	99mTehnețiu
AAD	Medicament antiaritmic
ABC	Abordarea „Atrial Fibrillation Better Care”
ACE	Enzimă de conversie a angiotensinei
ACE-I	Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
ACM	Cardiomiopatie aritmogenă
AD	Autosomal dominant
AED	Defibrilator extern automatizat
AF	Fibrilație atrială
AFD	Boala Anderson–Fabry
AHA/ACC	Asociația Americană a Inimii/ Colegiul American de Cardiologie
AL	Amiloidoză cu lanț ușor de imunoglobulină monoclonală
ALCAPA	Originea anormala a arterei coronare stângi
ALT	Alanin aminotransferază
ALVC	Cardiomiopatie aritmogenă de ventricul stâng
APHRS	Societatea de Ritm Cardiac Asia-Pacific
AR	Autosomal recesiv
ARB	Blocant al receptorului angiotensinei
ARNI	Inhibitor al receptorului neprilizinei
ARVC	Cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept
ASA	Ablație septală cu alcool
AST	Aspartat transaminază
ATPase	Adenozin trifosfatază
ATTR	Amiloidoză transtiretină
ATTR-CA	Amiloidoză cardiacă transtiretină
ATTR-CM	Cardiomiopatie amiloidă transtiretină
ATTRv	Amiloidoză ereditară transtiretină
ATTRwt	Amiloidoză transtiretină wild type (dobândită)
AV	Atrioventricular
b.p.m.	Bătăi pe minut
BAG3	Cofactor BAG-3
BNP	Peptid natriuretic cerebral
CAD	Boală coronariană
CCB	Blocant al canalelor de calciu
CHA2DS2-VASc	Insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție ventriculară stângă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 (dublat), diabet, accident vascular cerebral (dublat)-boală vasculară, vârstă 65-74, categorie de sex (femeie) (scor)
CHD	Boală cardiacă congenitală
CK	Creatinkinază
CMR	Rezonanță magnetică cardiacă
COVID-19	Infecție cu sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
CPET	Test de efort cardio-pulmonar
CPR	Resuscitare cardio-pulmonară
CRT	Terapie de resincronizare cardiacă
CrCl	Clearance de creatinină
CT	Tomografie computerizată
CTCA	Angiografie coronariană prin tomografie computerizată
DBS	Stimulare cerebrală profundă
DCM	Cardiomiopatie dilatativă
DES	Desmină
DMD	Distrofia musculară Duchenne
DOAC	Anticoagulant oral cu acțiune directă
DPD	Acid 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilic
DSP	Desmoplakină
EAST-AFNET	Studiul tratamentului timpuriu al fibrilației atriale pentru prevenirea accidentului vascular cerebral
ECG	Electrocardiogramă
ECHO	Ecocardiogramă
ECV	Volum extracelular
EF	Fracție de ejecție
EHRA	Asociația Europeană de Ritm Cardiac
EMB	Biopsie endomiocardică
EMF	Fibroză endomiocardică
EORP	Programul de cercetare observațională EURObservational
ERN	Rețeaua Europeană de Referință
ERT	Terapie de înlocuire enzimatică
FLNC	Filamină C
FRA	Ataxie Friedreich
FTX	Frataxină
Gb3	Globotriaozilceramidă
GDMT	Terapie medicală ghidată de recomandări
GSD	Boală de stocare a glicogenului

GWAS Studiu de asociere la nivelul genomului
HbA1c Hemoglobină A1C
HBP Pacing His-Bundle
HCM Cardiomiopatie hipertrofică
HCMR Registrul Cardiomiopatiei Hipertrofice
HF Insuficiență cardiacă
HFmrEF Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă
HFpEF Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată
HFrEF Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă
HMDP Hidroximetilen difosfonat
HR Raport de hazard
HRS Societatea de Ritm Cardiac
hs-cTnT Troponină cardiacă T de înaltă sensibilitate
ICD Defibrilator cardioverter implantabil
INR Raport internațional normalizat
ITFC Declarația de consens a Grupului Internațional de Sarcini
IVF Fertilizare in vitro
LA Atriu stâng
LAHRS Societatea de Ritm Cardiac din America Latină
LBBB Bloc de ramură stângă
LGE Captare tardivă cu gadoliniu
LMNA Lamină A/C
LMWH Heparină cu greutate moleculară mică
LSD Boală de stocare lizozomală
LV Ventricul stâng
LVAD Dispozitiv de asistență ventriculară stângă
LVEDV Volum telediastolic al ventriculului stâng
LVEF Fracție de ejecție a ventriculului stâng
LVH Hipertrofie ventriculară stângă
LVNC Non-compaction ventriculară stângă
LVOT Tract de ejecție ventricular stâng
LVSD Disfuncție sistolică ventriculară stângă
LVOTO Obstrucție a tractului de ejecție ventricular stâng
MCS Suport circulator mecanic
MELAS Encefalomiopatie mitocondrială, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindrom)
MERRF Epilepsie mitocondrială cu fibre roșii zdrențuite
MGUS Gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată
MICONOS Protecția mitocondrială cu Idebenone în rezultatele cardiace sau neurologice (grup de studiu)
MLVWT Grosimea maximă a peretelui ventricular stâng
MRA Antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi
MRI Rezonanță magnetică
MV Valvă mitrală
mWHO Clasificarea modificată a Organizației Mondiale a Sănătății
NCS Chirurgie non-cardiacă
NDLVC Cardiomiopatie ventriculară stângă non-dilatată
NGS Secvențiere de generație următoare
NSML Sindromul Noonan cu multiple lentigine
NSVT Tahicardie ventriculară nesusținută
NT-proBNP Peptid natriuretic cerebral N-terminal pro
NYHA Asociația Inimii din New York
OMT Terapie medicală optimă
P/LP Patogenic/ probabil patogenic
PES Stimulare electrică programată
PET Tomografie cu emisie de pozitroni
PKP2 Plakofilină 2
PLN Fosfolamban
PPCM Cardiomiopatie peripartum
PRKAG2 Subunitatea gamma 2 a proteinei kinazei AMP-activate non-catalitice
PRS Scoruri de risc poligenic
PTH Hormon paratiroidian
PVR Rezistența vasculară pulmonară
PYP Pirofosfat
QoL Calitatea vieții
QRS Undele Q, R și S ale unui ECG
RAS-HCM Cardiomiopatie hipertrofică asociată cu RASopatie
RBBB Bloc de ramură dreaptă
RBM20 Proteină cu motiv de legare ARN
RCM Cardiomiopatie restrictivă
RCT Studiu controlat randomizat
RV Ventricul drept
RVEF Fracția de ejecție a ventriculului drept
RVOTO Obstrucție a tractului de ejecție ventricular drept
RWMA Anomalie regională de mișcare a peretelui
SAECG Electrocardiogramă mediată de semnal
SAM Mișcare anterioară sistolică
SCD Moarte subită cardiacă
SGLT2i Inhibitor al co-transportorului sodiu-glucoză de tip 2
SMVT Tahicardie ventriculară monomorfă susținută
SPECT Tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici
SRT Terapie de reducere septală
TIA Atac ischemic tranzitoriu
TMEM43 Proteină transmembranară 43
TRED-HF Terapia de retragere în cardiomiopatie dilatată recuperată – Insuficiență cardiacă
LVNC Non-compactare de ventricul stâng
LVOT Tractul de ejecție ventricular stâng
LVSD Disfuncție sistolică ventriculară stângă
LVOTO Obstrucția tractului de ejecție ventricular stâng
MC Suport circulator mecanic
MELAS Encefalomiopatie mitocondrială, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindrom)
MERRF Epilepsie mitocondrială cu fibre roșii zdrențuite
MGUS Gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată
MICONOS Protecția mitocondrială cu Idebenonă în rezultatul cardiac sau neurologic (grup de studiu)
MLVWT Grosimea maximă a peretelui ventricular stâng
MRA Antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi
MRI Imagistică prin rezonanță magnetică
MV Valvă mitrală
mWHO Clasificarea modificată a Organizației Mondiale a Sănătății
NCS Chirurgie non-cardiacă
NDLVC Cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng
NGS Secvențiere de generație următoare
NSML Sindromul Noonan cu lentigine multiple
NSVT Tahicardie ventriculară nesusținută
NT-proBNP Peptid natriuretic N-terminal de tip B
NYHA Asociația Americană de Cardiologie din New York
OMT Terapie medicală optimă
P/LP Patogen/posibil patogen
PES Stimulare electrică programată
PET Tomografie cu emisie de pozitroni
PKP2 Plakofilina 2
PLN Fosfolamban
PPCM Cardiomiopatie peripartum
PRKAG2 Subunitatea non-catalitică gamma 2 a protein-kinazei AMP activate
PRS Scoruri de risc poligenic
PTH Hormon paratiroidian
PVR Rezistență vasculară pulmonară
PYP Pirofosfat
QoL Calitatea vieții
QRS Undele Q, R și S ale unui ECG
RAS-HCM Cardiomiopatie hipertrofică asociată cu RASopatii
RBBB Bloc de ramură dreaptă
RBM20 Proteină cu motiv de legare ARN
RCM Cardiomiopatie restrictivă
RCT Studiu clinic randomizat
RV Ventricul drept
RVEF Fracția de ejecție ventriculară dreaptă
RVOTO Obstrucția tractului de ejecție ventricular drept
RWMA Anomalie regională de mișcare a peretelui
SAECG Electrocardiogramă semnal-mediată
SAM Mișcare sistolică anterioară
SCD Moarte cardiacă subită
SGLT2i Inhibitor al co-transportorului de sodiu-glucoză 2
SMVT Tahicardie ventriculară monomorfă susținută
SPECT Tomografie computerizată cu emisie de foton unic

SRT Terapie de reducere septală
TIA Atac ischemic tranzitoriu
TMEM43 Proteină transmembranară 43
TTE Ecocardiografie transtoracică
TTN Titină
TTNtv Variante trunchiate ale genei Titină
TTR Transtiretină
TWI Inversie a undei T
UFH Heparină nefracționată
VALOR-HCM Un studiu pentru evaluarea Mavacamten la adulți cu HCM obstructiv simptomatic care sunt eligibili pentru terapie de reducere septală
VE Extrasistole ventriculare
VF Fibrilație ventriculară
VKA Antagonist al vitaminei K
VT Tahicardie ventriculară
VUS Variantă de semnificație necunoscută
WHO Organizația Mondială a Sănătății

1. Preambul

Ghidurile sintetizează și evaluează dovezile disponibile, cu scopul de a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să propună cea mai bună abordare individuală, diagnostică sau terapeutică pentru un pacient cu o anumită afecțiune. Ghidurile sunt destinate utilizării de către profesioniștii din domeniul sănătății, iar Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) pune la dispoziție ghidurile sale gratuit.

Ghidurile ESC nu anulează în niciun fel responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și precise, ținând cont de starea de sănătate a fiecărui pacient și în acord cu dorința acelui pacient sau a celui ce îl îngrijește, atunci când această abordare este adecvată și/sau necesară. De asemenea, este responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății să verifice regulile și reglementările aplicabile în fiecare țară referitor la regimul medicamentelor și al dispozitivelor medicale la momentul prescrierii acestora și, acolo unde este cazul, să respecte regulile etice ale profesiei lor.

Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC cu privire la un anumit subiect și sunt actualizate în mod regulat. Politicile și procedurile ESC pentru formularea și emiterea Recomandărilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (https://www.escardio.org/Guidelines).

Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de ESC pentru a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Procedura de selecție a avut ca scop includerea membrilor din întreaga regiune ESC și din comunitățile subspecializate ESC relevante. S-a acordat atenție diversității și incluziunii, în special în ceea ce privește genul și țara de origine. Grupul de Lucru a efectuat o evaluare critică a abordărilor diagnostice și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Puterea fiecărei recomandări și nivelul de evidență care le susțin au fost analizate și clasificate în funcție de scale predefinite, după cum este descris mai jos. Grupul de Lucru a urmat procedurile de votare ESC, iar toate recomandările aprobate au fost supuse unui vot și au obținut un acord de cel puțin 75% între membrii votanți.

Experții comisiilor de redactare și revizuire au completat formularele de declarație de interese pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflicte de interese. Declarațiile de interese ale acestora au fost revizuite în conformitate cu regulile ESC privind declarația de interese și pot fi găsite pe site-ul web al ESC (http://www.escardio.org/Guidelines), fiind compilate într-un raport și publicate într-un document suplimentar simultan cu ghidurile. Grupul de lucru a fost finanțat doar de ESC, fără vreo implicare a industriei farmaceutice.

Comitetul ESC pentru Ghidurile de Practică Clinică (CPG) supraveghează și coordonează pregătirea noilor ghiduri și este responsabil pentru procesul de aprobare. Recomandările ESC sunt supuse unei revizuiri extinse de către Comitetul CPG și de către experți externi, inclusiv membri din întreaga regiune ESC și din comunitățile subspecializate ESC relevante și Societățile Naționale de Cardiologie. După revizuirile corespunzătoare, ghidurile sunt aprobate de toți experții implicați în Grupul de Lucru. Documentul finalizat este aprobat de Comitetul CPG pentru publicare în European Heart Journal. Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul redactării lor. Tabelele de dovezi care rezumă constatările studiilor care au stat la baza elaborării recomandărilor sunt incluse. ESC avertizează cititorii că limbajul tehnic poate fi interpretat greșit și nu își asumă responsabilitatea în acest sens.

Utilizarea off-label a medicamentelor poate fi prezentată în acest ghid dacă exista suficiente dovezi care arată că poate fi considerată adecvată medical pentru o anumită afecțiune. Cu toate acestea, deciziile finale privind fiecare pacient trebuie luate de către un profesionist în domeniul sănătății, luând în considerare în mod special:

- Situația specifică a pacientului. În lipsa altor dispoziții date de reglementările naționale, utilizarea off-label a medicamentelor ar trebui să fie limitată la situații în care este în interesul pacientului, având în vedere calitatea, siguranța și eficacitatea îngrijirii, și numai după ce pacientul a fost informat și și-a dat consimțământul.
- Reglementările de sănătate specifice fiecărei țări, indicațiile agențiilor guvernamentale de reglementare a medicamentelor și regulile etice la care sunt supuși profesioniștii din domeniul sănătății, atunci când este aplicabil.

Tabelul 1 Clase de recomandări

Definiția		Formulare de utilizat
Clasa I	**Dovada și/sau acordul general că un anumit tratament sau o anumită procedură este benefică, utilă, eficientă**	**Este recomandat sau este indicat**
Clasa II	**Dovezi contradictorii și/sau o divergență de opinie cu privire la utilitatea/ eficacitatea tratamentului sau procedurii respective.**	
Clasa IIa	**Ponderea dovezilor / opiniilor este în favoarea utilității /eficienței / Ar trebui luat in considerare**	**Ar trebui luat in considerare**
Clasa IIb	**Utilitatea/eficacitatea este mai puțin bine stabilită prin dovezi/opinii.**	**Ar putea fi luat in considerare**
Clasa III	**Dovezi sau acord general că tratamentul sau procedura respectivă nu este util/eficace, iar în unele cazuri poate fi dăunător.**	**Nu este recomandat**

Tabelul 2 Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	**Date derivate din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize.**
Nivel de evidență B	**Date derivate dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii non-randomizate de mari dimensiuni.**
Nivel de evidență C	**Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre.**

2. Introducere

Obiectivul acestui Ghid al Societății Europene de Cardiologie (ESC) este de a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să diagnosticheze și să gestioneze pacienții cu cardiomiopatii conform celor mai bune dovezi disponibile. În mod unic, deși sunt afecțiuni cardiovasculare relativ comune, există foarte puține studii clinice randomizate controlate la pacienții cu cardiomiopatii. Din acest motiv, majoritatea recomandărilor din acest ghid se bazează pe studii observaționale de cohortă și pe opinia consensului experților. Scopul este de a oferi profesioniștilor din domeniul sănătății un cadru practic de diagnostic și tratament pentru pacienți de toate vârstele, iar având în vedere că un număr tot mai mare de pacienți au o cauză genetică cunoscută pentru boala lor, ghidul ia în considerare, de asemenea, implicațiile unui diagnostic pentru familiile acestora și oferă sfaturi privind reproducerea și contracepția. Deoarece cardiomiopatiile pot apărea la orice vârstă și pot afecta indivizii și familiile lor pe tot parcursul vieții, acest ghid urmează principiul de a lua in considerare cardiomiopatiile ca entități de boală unice pentru toate grupele de vârstă, cu recomandări aplicabile copiilor și adulților cu cardiomiopatie pe întreg parcursul vieții, recunoscând totuși că baza de dovezi pentru multe dintre recomandări este mult mai limitată pentru copii. Diferențele legate de vârstă sunt evidențiate în mod specific.

Acesta este un ghid nou, nu o actualizare a ghidurilor existente, cu excepția secțiunii privind cardiomiopatia hipertrofică (CMH), în care am oferit o actualizare a *Ghidului ESC din 2014 centrată pe diagnosticul și managementul cardiomiopatiei hipertrofice.* [1] Prin urmare, majoritatea recomandărilor din acest ghid sunt noi. Este dincolo de scopul acestui ghid de a oferi descrieri detaliate sau recomandări

pentru fiecare fenotip individual de cardiomiopatie; în schimb, scopul este de a oferi un ghid pentru abordarea diagnostică a cardiomiopatiilor, evidențiind aspectele generale de evaluare și management și îndrumând cititorul către recomandări bazate pe dovezi.

Adoptarea definițiilor morfologice și funcționale ale bolii înseamnă că numărul posibilelor etiologii este unul considerabil, în special la copiii mici. Deoarece este nepractic să se ofere un compendiu exhaustiv al tuturor cauzelor posibile ale cardiomiopatiei, ghidul se concentrează pe cele mai comune fenotipuri de boală, dar sunt furnizate și referințe suplimentare pentru patologiile mai puțin comune. De asemenea, recomandările de tratament se concentrează în mare măsură pe aspectele generice de management, dar fac referire și la boli rare specifice atunci când este necesar. Ilustrația centrală *(Figura 1)* evidențiază aspectele cheie în evaluarea și managementul cardiomiopatiilor abordate în acest ghid.

Acesta este primul ghid internațional major care abordează cardiomiopatiile, exceptând CMH. Alte inovații majore includ:

- O nouă descriere fenotipică a cardiomiopatiilor, inclusiv descrieri actualizate ale fenotipurilor cardiomiopatiilor dilatative și non-dilatative ale ventriculului stâng (VS), și evidențiind rolul cheie al evaluării cicatricilor miocardice ventriculare folosind imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (RMC).
- Focus asupra parcursului pacientului, de la prezentare, prin evaluarea și diagnosticul inițial, până la management, evidențiind importanța de a lua în considerare cardiomiopatia ca o cauză a prezentărilor clinice comune (ex. insuficiența cardiacă, aritmia) și importanța utilizării unei abordări multiparametrice după identificarea fenotipului prezent pentru a ajunge la un diagnostic etiologic.
- Recomandări actualizate privind screeningul clinic și genetic în cascadă pentru rudele persoanelor cu cardiomiopatii.
- Focus asupra cardiomiopatiilor pe tot parcursul vieții, de la vârsta pediatrică până la vârsta adultă (inclusiv tranziția), și luând în considerare diferitele faze clinice (ex: ascunsă, manifestă, stadiul final).
- Noi recomandări privind stratificarea riscului de moarte subită de cauză cardiacă (MSC) pentru diferitele fenotipuri de cardiomiopatie, inclusiv în copilărie, și evidențiind rolul important al genotipului în evaluarea riscului de moarte subită.
- Recomandări actualizate pentru managementul obstrucției tractului de ejecție al ventriculului stâng (LVOTO) în CMH.
- O abordare multidisciplinară a cardiomiopatiilor având pacientul și familia sa în centrul ei.

3. Abordarea fenotipică a cardiomiopatiilor

În medicină, sistemele de clasificare sunt folosite pentru a standardiza nomenclatura bolilor prin gruparea tulburărilor în funcție de caracteristicile comune. În 2008, ESC a promovat un sistem pragmatic pentru descrierea clinică a cardiomiopatiilor în care s-a păstrat accentul istoric pus asupra morfologiei și funcției ventriculare, în timp ce diversitatea etiologică a fost semnalată prin subdiviziunea în subtipuri genetice și non-genetice.[2] De atunci, cunoștințele asupra cardiomiopatiilor au crescut semnificativ prin aplicarea noilor tehnologii imagistice și moleculare.

În acest ghid, Grupul de lucru a luat în considerare mai multe aspecte atunci când a decis abordarea descrierii bolilor. Acestea includ: (i) abordarea istorică care, deși încă este utilă, a condus la terminologie contradictorie și confuză în multe situații; (ii) natura evolutivă a cardiomiopatiilor pe parcursul vieții; (iii) complexitatea etiologică, cu mai multe procedee cauzatoare de boală ce contribuie la diversele fenotipuri ale bolilor; (iv) expresia diferită a bolii în cadrul unor familii; și (v) apariția terapiilor axate pe etiologie.

Grupul de Lucru a concluzionat că un singur sistem de clasificare care cuprinde toate cauzele posibile ale bolii și fiecare scenariu clinic rămâne un ideal care depășește scopul acestui ghid clinic. În schimb, Grupul de Lucru a actualizat clasificarea clinică existentă pentru a include noi descrieri fenotipice și pentru a simplifica terminologia, furnizând simultan un cadru conceptual pentru diagnostic și tratament. Această nomenclatură îndeamnă medicii să ia în considerare cardiomiopatia ca fiind cauza mai multor prezentări clinice (ex: aritmie, insuficiență cardiacă) și se concentrează pe caracteristicile morfologice și funcționale ale miocardului *(Figura 2)*. Este important sa recunoaștem că diferite fenotipuri de cardiomiopatii pot coexista în aceeași familie și că progresia bolii la un pacient poate include progresia de la un anumit fenotip al cardiomiopatiei la altul. Cu toate acestea, Grupul de Lucru recomandă o abordare a nomenclaturii și a diagnosticului bolii bazată pe fenotipul cardiac predominant la prezentare.

Recunoscând faptul că genele care codifică canalele ionice cardiace pot fi implicate în anumite fenotipuri de cardiomiopatie dilatativă (CMD), tulburări de conducere și aritmii, Grupul de Lucru nu a fost convins că există suficiente dovezi pentru a considera canalopatiile cardiace ca fiind cardiomiopatii, în concordanță cu abordarea adoptată de alte Ghidurile ESC recente[3].

Cele mai importante schimbări din acest ghid se referă la grupul de afecțiuni incluse sub termenul generic de „cardiomiopatii aritmogene". Acest termen se referă la un grup de afecțiuni care prezintă anomalii structurale și funcționale ale miocardului (identificate prin imagistică cardiacă și/sau analiză anatomopatologică macroscopică și microscopică) și aritmii ventriculare. Această nosologie s-a dezvoltat ca răspuns la recunoașterea suprapunerii clinice și genetice între cardiomiopatiile ventriculului drept (VD) și ventriculului stâng (VS), dar lipsa unei definiții general acceptate a însemnat că termenul cuprinde o gamă largă de patologii diverse și a introdus un număr de inconsecvențe și contradicții în aplicarea sa într-un cadru clinic[4]. Termenul „cardiomiopatie (displazie) aritmogenă a ventriculului drept" (ARVC) a fost inițial folosit de medicii care au descoperit pentru prima dată boala, în era pre-genetică și pre-RMC, pentru a descrie o nouă boală a miocardului care afectează predominant ventriculul drept, ale cărei manifestări clinice fundamentale erau apariția aritmiilor ventriculare maligne. Ulterior, autopsiile, studiile de corelare genotip-fenotip și utilizarea tot mai frecventă a RMC cu contrast, au condus la identificarea înlocuirii miocardului cu țesut fibro-grăsos ca fiind o caracteristică fenotipică cheie a bolii care afectează miocardul ambilor ventriculi, cu implicarea ventriculului stâng care poate chiar depăși severitatea implicării ventriculului drept. Acest lucru a condus la termenul gene-

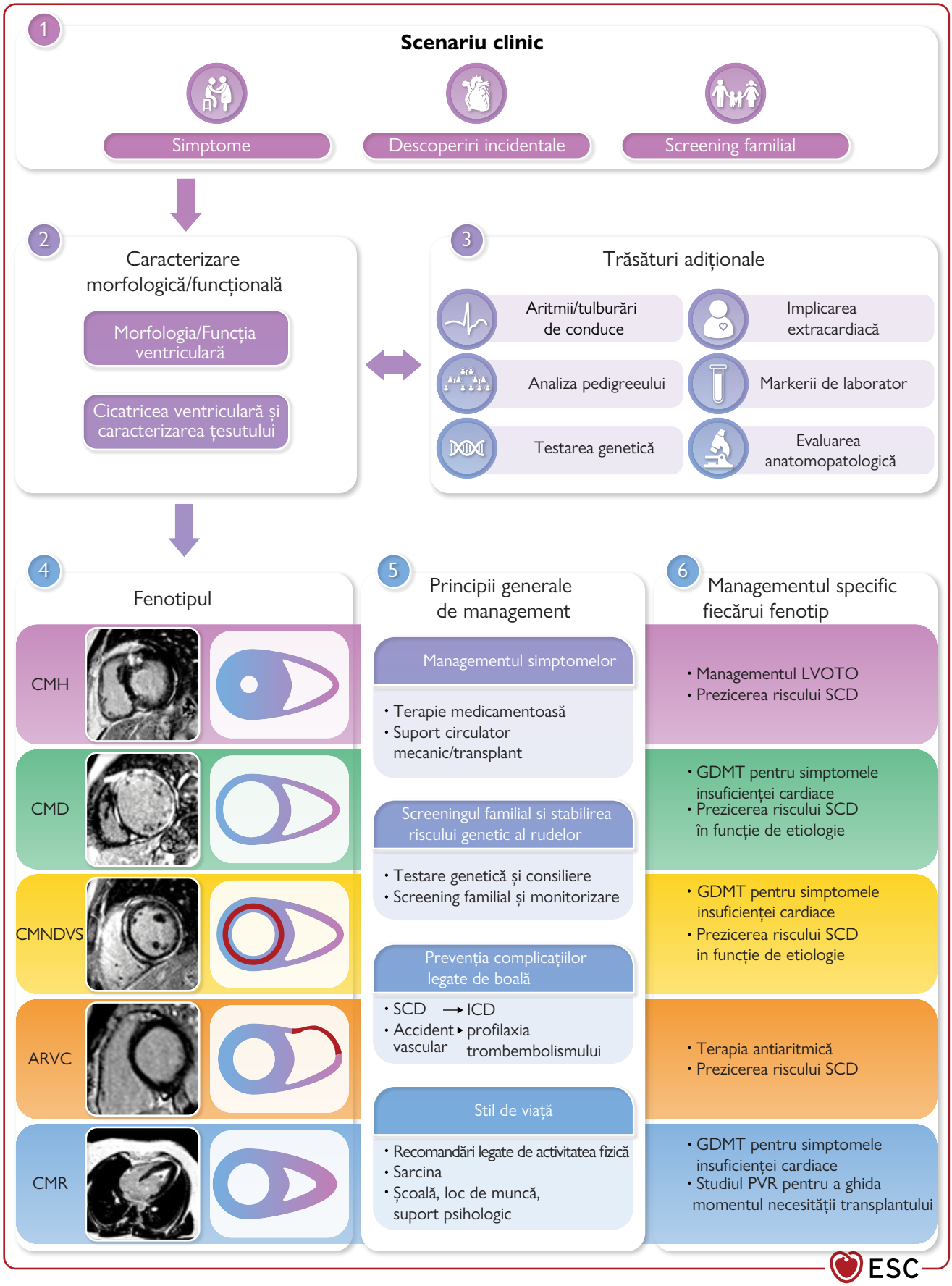

Figura 1. Ilustrație centrală. Aspecte cheie în evaluarea și managementul cardiomiopatiilor. ARVC, cardiomiopatie aritmogenă de VD; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; CMD, cardiomiopatie dilatativă; GDMT, terapie medicală ghidată conform recomandărilor; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; IC, insuficiență cardiacă; ICD, defibrilator cardiac implantabil; LVOTO, obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng; MCS, suport circulator mecanic; CMNDVS, cardiomiopatie nondilatativa de VS; PVR, rezistența vasculară pulmonară; CMR, cardiomiopatie restrictivă; SCD (MSC), moarte subită de cauză cardiacă.

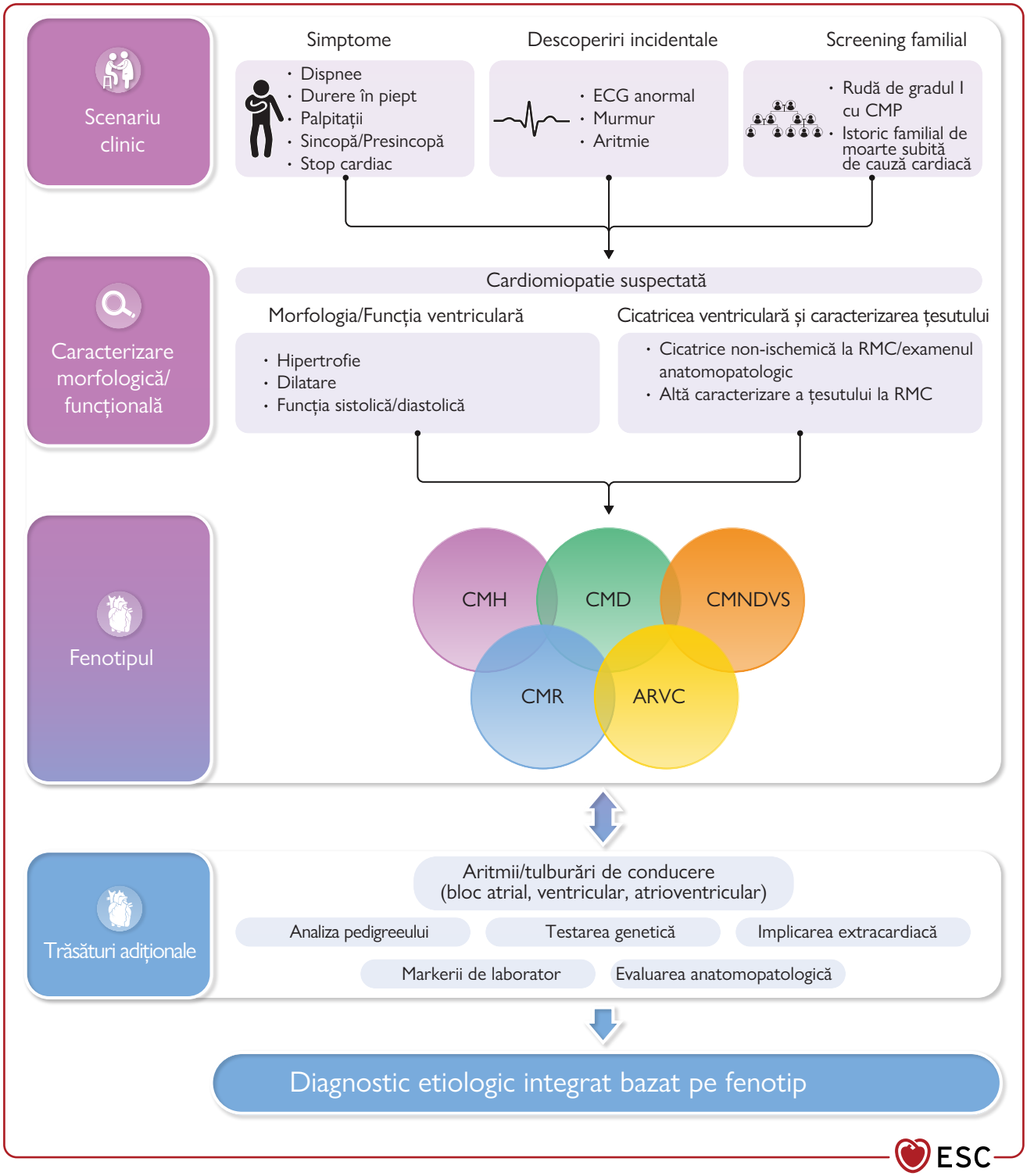

Figura 2. Parcursul diagnosticului clinic al cardiomiopatiilor. ARVC, cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept; CMP, cardiomiopatie; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; CMD, cardiomiopatie dilatativă; ECG, electrocardiogramă; CMH, cardiomiopatie hipertrofică, CMNDVS, cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng; CMR,cardiomiopatie restrictivă

ral de cardiomiopatie aritmogenă (ACM), care reprezintă evoluția termenului original de ARVC[5]. În conformitate cu abordarea sa generală, Grupul de Lucru a fost de acord să evidențieze importanța vitală a aritmiei ca fiind un semnal de alarmă prntru diagnostic și un marker prognostic într-o gamă de fenotipuri clinice, dar nu a recomandat utilizarea termenului ACM ca un subtip distinct de cardiomiopatie, deoarece lipsește o definiție morfologică sau funcțională consecventă cu schema de clasificare existentă. Recunoscând că „ACM", ca termen umbrelă care cuprinde fenotipuri clinice diverse, a fost utilizat anterior, această decizie va ajuta la rezolvarea multor deazacorduri care afectează în prezent domeniul. Principiul fundamental în acest ghid este faptul că etiologia este vitală pentru managementul pacienților cu boală miocardică și că o descriere atentă și consecventă a fenotipului morfologic și funcțional este primul pas crucial în calea diagnosticului, în timp ce diagnosticul final, în mod ideal, va descrie etiologia alături de fenotip[6,7].

3.1 Definiții

O cardiomiopatie este definită ca fiind „o afecțiune miocardică în care mușchiul inimii este structural și funcțional anormal, în absența bolii coronariene (BC), hipertensiunii arteriale, bolii valvulare și bolii cardiace congenitale (BCC) suficient încât să cauzeze anomalia miocardică observată”. (2) Această definiție se aplică atât copiilor, cât și adulților și nu face presupuneri a priori despre etiologie (care poate fi familială/genetică sau dobândită) sau patologie miocardică. Chiar daca acest ghid se concentrează pe cardiomiopatiile genetice, abordarea sistematică a diagnosticului, pornind de la fenotipul prezent la prezentare, descris în acest ghid, permite clinicienilor să ajungă la diagnostice precise care pot include și cauze non-genetice (ex. inflamatorii, toxice și boli multisistemice). Este important de remarcat faptul că o cardiomiopatie poate coexista cu diverse afecțiuni ischemice, valvulare și hipertensive, iar prezența uneia nu exclude posibilitatea celeilalte.

Caracteristicile morfologice și funcționale utilizate pentru descrierea fenotipurilor de cardiomiopatie sunt prezentate în *Tabelul 3*. Inovația majoră constă în includerea diverselor caracterizări a țesutului miocardic, inclusiv cicatricea non-ischemică ventriculară sau înlocuirea grăsoasa, care pot apărea cu sau fără dilatație ventriculară, anomalii de mișcare a peretelui sau disfuncție sistolică sau diastolică globală. Este important ca acest fenotip sa fie recunoscut, deoarece poate fi singurul indiciu pentru diagnosticul unei cardiomiopatii și are semnificație prognostică care variază în funcție de etiologia subiacentă.

Dilatarea atrială (stângă și/sau dreaptă) este o descoperire clinică suplimentară importantă în descrierea fenotipică a cardiomiopatiilor. Au fost raportate cazuri extrem de rare, de obicei autozomal recesive, de cardiomiopatie dilatativă în care este afectat doar atriul,[8] dar acestea se află în afara domeniului de aplicare al acestui ghid.

Tabelul 3 Trăsături morfologice și funcționale utilizate pentru descrierea fenotipurilor de cardiomiopatie

Trăsături morfologice
• Hipertrofie ventriculară: stângă și/sau dreaptă
• Dilatare ventriculară: stângă și/sau dreaptă
• Cicatrice ventriculară non-ischemică și alte elemente de caracterizare a țesutului miocardic la rezonanța magnetică cardiacă
Trăsături funcționale
• Disfuncție sistolică ventriculară (globală, regională)
• Disfuncție diastolică ventriculară (fiziologie restrictivă)

3.2. Fenotipurile cardiomiopatiilor

3.2.1. Cardiomiopatia hipertrofică

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este definită prin prezența unei grosimi parietale sau a unei mase crescute a VS (cu sau fără hipertrofie de VD) care nu este explicată doar de condiții de încărcare anormale[2].

3.2.2. Cardiomiopatia dilatativă

Cardiomiopatia dilatativă (CMD) este definită prin prezența dilatării VS și a disfuncției sistolice globale sau regionale neexplicate exclusiv de condiții de încărcare anormale (de exemplu, hipertensiune arterială, boală valvulară, BCC) sau BC. Foarte rar, dilatația VS poate apărea cu fracție de ejecție (FE) normală în absența remodelării ce apare la sportivi sau a altor factori de mediu; acest lucru nu este în sine o cardiomiopatie, ci poate reprezenta o manifestare timpurie a CMD. Termenul preferat pentru acest lucru este dilatare izolată de ventricul stâng. Dilatarea și disfuncția ventriculului drept pot fi prezente, dar nu sunt necesare pentru diagnostic. Atunci când dilatarea sau anomaliile de mișcare a peretelui sunt limitate sau predominante la nivelul ventriculul drept, trebuie luată în considerare posibilitatea ARVC. *(vezi Secțiunea 3.2.4)*

3.2.3. Cardiomiopatia non-dilatativă de ventricul stâng

Până în prezent, definiția CMD avea mai multe limitări importante, în special excludera unor tulburări genetice sau dobândite care se manifestă ca fenotipuri intermediare ce nu întrunesc definițiile standard, în ciuda prezenței bolii miocardice la imagistica cardiacă sau la biopsie. Într-o declarație anterioară a ESC, acest fenomen a inspirat crearea unei noi categorii de boli, cardiomiopatia hipokinetică non-dilatativă. [9] În acest ghid, propunem înlocuirea acestui termen cu termenul de cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng (CNDVS), care poate fi caracterizată în continuare prin prezența sau absența disfuncției sistolice (regională sau globală). Disfuncția izolată de VS (regională sau globală) fără cicatrice ar trebui, de asemenea, să fie luată în considerare în cadrul acestei categorii de diagnostic. Fenotipul CNDVS este definit prin prezența unei cicatrici non-ischemice a VS sau prin prezența înlocuirii grăsoase, indiferent de prezența anomaliilor globale sau regionale de mișcare a peretelui sau hipokinezia globală izolată a VS fără a fi prezentă o cicatrice.

Fenotipul CNDVS va include persoanele care până în prezent au putut fi descrise variabil ca având CMD (dar fără dilatație de VS), cardiomiopatie ventriculară stângă aritmogenică (ALVC), ARVC cu dominanță stângă sau CMD aritmogenic (dar adesea fără a îndeplini criteriile de diagnostic pentru ARVC) *(Figura 3)*. Exemplul *(Figura 4)* arată cum identificarea unui fenotip CNDVS ar trebui să declanșeze o abordare multiparametrică care să ducă la un diagnostic etiologic specific, cu implicații asupra tratamentului clinic.

3.2.4. Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept

Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept (ARVC) este definită prin prezența predominantă a dilatației și/sau disfuncției ventriculului drept, în prezența modificărilor histopatologice și/sau electrocardiografice în conformitate cu criteriile publicate.[10]

De zeci de ani, ARVC a fost unul dintre principalele subtipuri de cardiomiopatie. A fost definită în conformitate cu criteriile de consens publicate, criterii care cuprind disfuncția ventriculului drept (globală sau regională), anomaliile histologice ce presupun înlocuirea fibro-grăsoasă a cardiomiocitelor, caracteristicile electrocardiografice, aritmiile ventriculare cu originea în ventriculul drept și prezența bolii familiale și/sau a variantelor patogenice în genele proteinelor desmozomale.

De-a lungul timpului, modelul clinic al ARVC s-a extins catre un concept mai larg, de la concentrarea pe boala se-

veră a ventriculului drept și pe aritmia ventriculară malignă, către fenotipuri ascunse sau subclinice, biventriculare sau chiar cu afectare predominant stângă a bolii. Aceasta a condus la o multitudine de termeni noi, inclusiv „cardiomiopatie aritmogenă de ventricul stâng (ALVC)", „cardiomiopatie cu dominanță stânga și dreaptă", „cardiomiopatie dilatativă aritmogenă" și, cel mai recent, termenul general „cardiomiopatie aritmogenă". Termenul ARVC poate fi folosit pentru a descrie varianta originală în care dilatarea ventriculară sau anomaliile de mișcare a pereților sunt predominant limitate la ventriculul drept, cu sau fără implicarea ventriculului stâng, criteriile modificate ale Grupului de Lucru din 2010 pentru diagnosticul ARVC putând fi aplicate.[10] Varianta ce afectează predominant ventriculul stâng poate apărea și în cadrul aceleiași familii; consultați *Secțiunea 7.3* pentru recomandări privind evaluarea si managementul acestui fenotip.

3.2.5. Cardiomiopatia restrictivă

Cardiomiopatia restrictivă (CMR) este definită prin prezența unui caracter fiziopatologic restrictiv al ventriculului stâng și/sau al ventriculului drept în prezența unor volume diastolice normale sau reduse (ale unuia sau ale ambilor ventriculi), volume sistolice normale sau reduse și grosimea normală a peretelui ventricular.[2]

Cardiomiopatia restrictivă se prezintă frecvent printr-o mărire biatrială. Funcția sistolică a ventriculului stâng poate fi păstrată, dar este rar ca ventriculul stâng să aibă o contractilitate complet normală. Caracterul fiziopatologic restrictiv poate să nu fie prezent pe tot parcursul evoluției bolii, ci doar într-o etapă inițială (cu o evoluție către o fază dilatativă și hipokinetică).[11] Caracterul restrictiv poate apărea și la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică sau cu cardiomiopatie dilatativă în stadiu terminal; termenii preferați fiind cei de cardiomiopatie hipertrofică sau cardiomiopatie dilatativă cu caracter restrictiv. Caracterul restrictiv poate fi, de asemenea, cauzat de patologie endocardică (fibroză, fibroelastoză și tromboză) care afectează funcția diastolică.

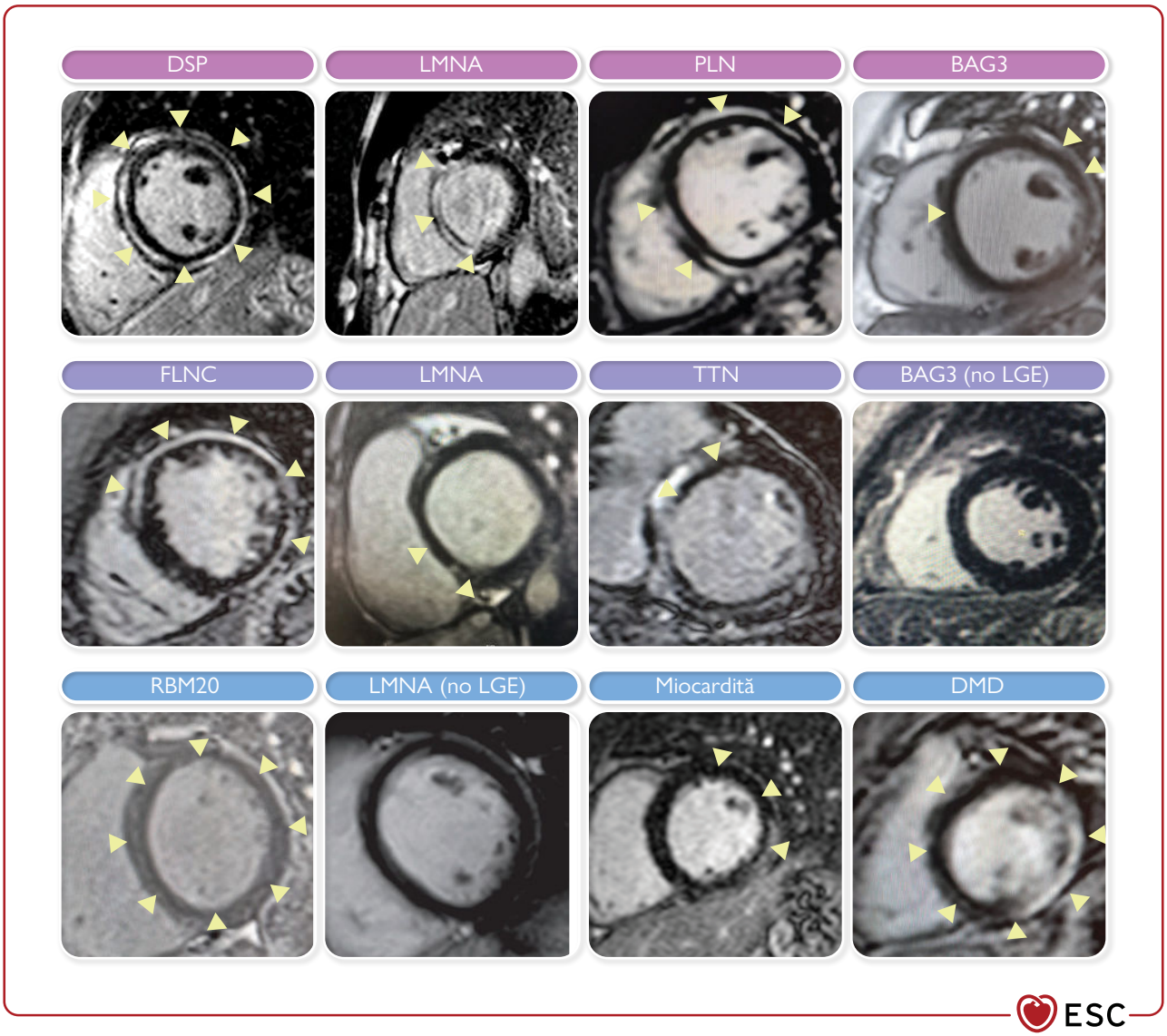

Figura 3 Exemple de fenotipuri de cardiomiopatie non-dilatativă de VS și corelările lor etiologice. BAG3, cochaperonă BAG-3; DMD, distrofie musculară Duchenne; DSP, desmoplakina; FLNC, filamină C; LGE, captarea tardivă de gadoliniu; LMNA, lamină A/C; CMNDVS, cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng; PLN, fosfolamban; RBM20, proteina 20 de legare ARN; TTN, titină. Distribuția LGE (săgeți) în CMNDVS și corelările etiologice. Genotipurile pentru desmoplakină (DSP), filamină C (FLNC) și fosfolamban (PLN) prezintă un model caracteristic de LGE subepicardic, sub formă de inel, în timp ce genotipurile pentru titină (TTN), BAG3 (BAG3), lamină A/C (LMNA), DMD, RBM20 și miocardită sunt mai heterogene, dar cu mai putin țesut cicatriceal (uneori chiar fără) și fracție de ejecție a ventriculului stâng mai redusă.

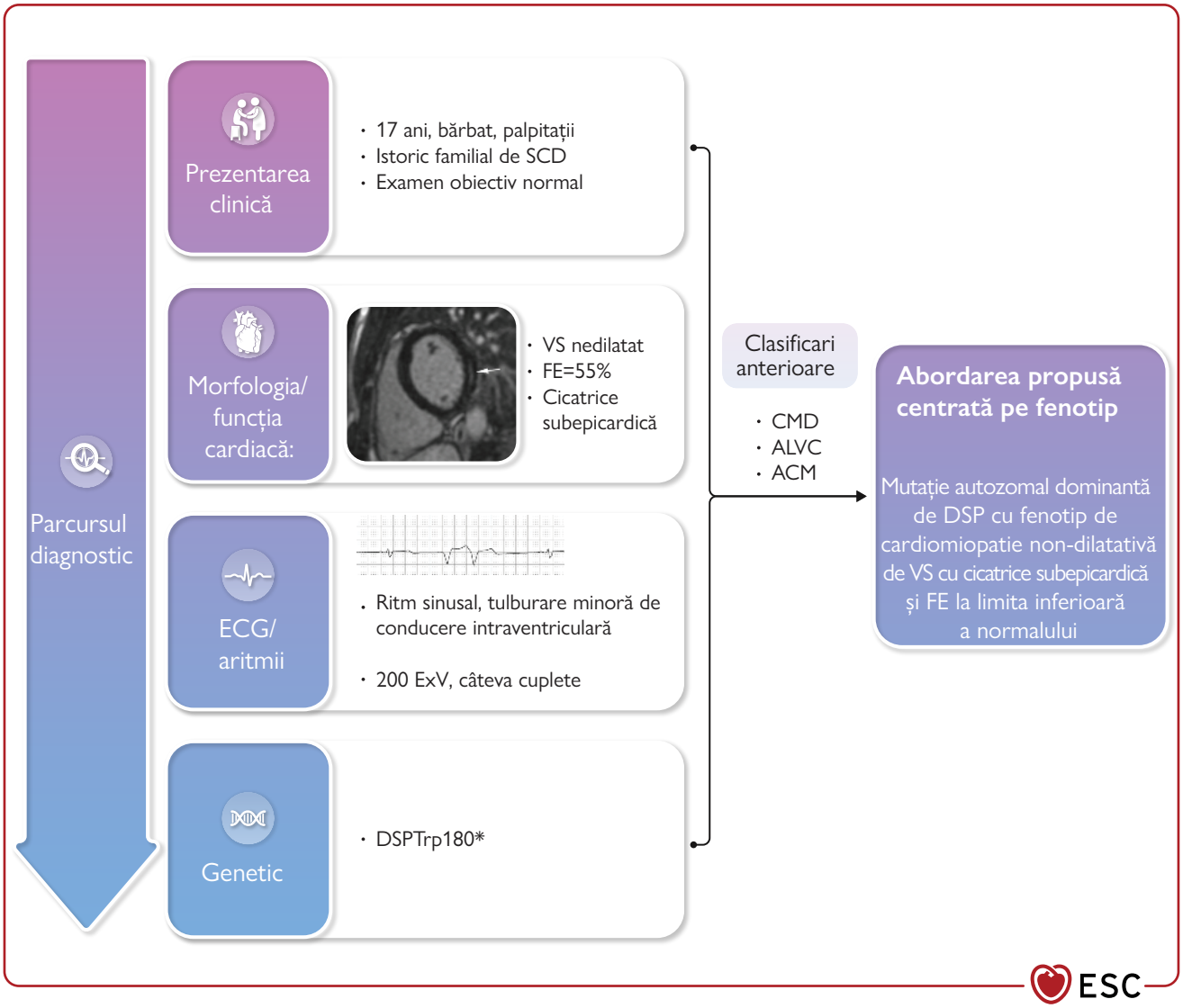

Figura 4 Exemplificarea fenotipului de cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng. ACM, cardiomiopatie aritmogenă; ALVC, cardiomiopatie aritmogenă de ventricul stâng; CMD, cardiomiopatie dilatativă; DSP, desmoplakină; ECG, electrocardiogramă; FE, fracție de ejecție; VS, ventricul stâng; CMNDVS, cardiomiopatie non-dilatativa de ventricul stâng; SCD (MSC), moarte subită de cauză cardiacă; ExV, extrasistolă ventriculară.
Acest exemplu al fenotipului CMNDVS arată cum o abordare multiparametrică sistematică a fenotipării clinice, pornind de la recunoașterea unui fenotip clinic și integrând informații fenotipice extinse și metode de diagnostic direcționate, inclusiv testarea genetică, poate fi folosită pentru a ajunge la descrieri fenotipice extrem de specifice care pot duce la planuri de tratament personalizate. În acest exemplu, diagnosticul se transformă dintr-o clasificare simplistă într-o tulburare genetică complexă, caracterizată printr-o cicatrice miocardică și o tendință la aritmii ventriculare.

3.3. Alte trăsături și sindroame asociate cu fenotipuri de cardiomiopatie

3.3.1. Hipertrabeculația ventriculară stângă (non-compactarea ventriculară)

Termenul „non-compactare ventriculară stângă” (NCVS) a fost folosit pentru a descrie un fenotip caracterizat prin prezența trabeculelor ventriculare stângi proeminente și a receselor intertrabeculare adânci. Peretele miocardic este adesea îngroșat, cu un strat epicardic subțire, compact și un strat endocardic mai gros. La unii pacienți, această arhitectură trabeculară anormală este asociată cu dilatația ventriculului stâng și cu disfuncția sistolică. Non-compactarea ventriculară stângă este frecvent o trăsătură familială și este asociată cu diverse variante într-o gamă de gene, inclusiv în genele care codifică proteinele sarcomerului, discului Z, cito-scheletului și învelișului nuclear. [12-16]

Termenul de „non-compactare ventriculară stângă” a fost folosit și pentru a descrie un fenomen dobândit, uneori tranzitoriu, de trabeculație ventriculară stângă excesivă (ex: sportivi, în sarcină, după activitate fizică intensă) [17-19], care se prezintă ca o prominență a miocardului suprapusă unei arhitecturi miocardice normale, având în vedere că celulele miocardice sunt complet diferențiate și formarea de noi structuri cardiace este imposibilă. [20]

Grupul de Lucru nu consideră non-compactarea ventriculară stângă o cardiomiopatie în adevăratul sens al cuvântului. În schimb, este văzută ca o trăsătură fenotipică care poate apărea fie izolat, fie în asociere cu alte anomalii de dezvoltare, hipertrofie ventriculară, dilatație și/sau disfuncție sistolică. Având în vedere lipsa de dovezi morfometrice pentru compactarea ventriculară [21,22], se recomandă termenul de „hipertrabeculare”, mai degrabă decât de „non-compactare ventriculară stângă”, în special atunci când fenomenul este tranzitoriu sau cu debut clar la vârsta adultă.

3.3.2. Sindromul Takotsubo

Sindromul de balonizare apicală tranzitorie a ventriculului stâng sau Sindromul Takotsubo, este caracterizat, în cea mai tipică variantă a sa, de disfuncție sistolică regională tranzitorie, dilatație și edem implicând vârful și/sau mijlocul ventriculului stâng în absența bolii coronariene la coronarografie.[22] Pacienții se prezintă cu un debut abrupt al durerii în piept, asemănătoare anginei, cu unde T inversate difuz (TWI), uneori precedată de supradenivelarea segmentului ST și cu ușoară creștere a enzimelor cardiace. Cele mai multe cazuri raportate apar la femei în post-menopauză. Simptomele sunt adesea precedate de stres emoțional sau fizic. Concentrația de norepinefrină este crescută la majoritatea pacienților și în câteva cazuri a fost raportat un gradient tranzitoriu dinamic în tractul de ejecție al VS. Funcția ventriculului stâng se normalizează de obicei într-un interval de zile până la săptămâni, iar recurența este rară. Același tip de disfuncție miocardică reversibilă este uneori întâlnită la pacienții cu hemoragie intracraniană sau alte accidente cerebrale acute ("stunning" miocardic neurogen). Sindromul Takotsubo este uneori denumit simplu doar Takotsubo sau Cardiomiopatie de stres. Având în vedere natura tranzitorie a fenomenului, Grupul de Lucru nu recomandă clasificarea sa ca o cardiomiopatie propriu-zisă.

4. Epidemiologie

Cardiomiopatiile au o expresie variabilă de-a lungul vieții.[24] Distribuția geografică a variantelor genetice influențează prevalența estimată în diferite populații, etnii, regiuni și țări. Complexitatea criteriilor de diagnostic pentru unele cardiomiopatii, cum ar fi ARVC, limitează evaluarea prevalenței reale a bolii în populația generală. În plus, datele epidemiologice nu sunt adesea colectate sistematic la nivel de populație. De exemplu, prevalența CMD idiopatice a fost recent estimată ca fiind de aproape 10 ori mai mare, această constatare bazându-se pe mai multe estimări facute în populație și pe presupuneri indirecte legate de prevalența variantelor genetice asociate cu boala în populații generale,[25] și cu criterii diagnostice mai puțin stricte.[9]

Nu există date specifice privind epidemiologia fenotipului CNDVS, dar pacienții afectați de aceasta au fost anterior incluși în cohorte de CMD sau de ARVC, din care se pot face extrapolări. Măsuratorile epidemiologice contemporane pentru principalele cardiomiopatii sunt prezentate în *Tabelul 4.* Mai multe detalii despre epidemiologia cardiomiopatiilor pot fi găsite in *Supliment, Secțiunea 1.*

Tabelul 4 – Valori epidemiologice cheie la adulți și copii pentru diferitele fenotipuri de cardiomiopatie

Fenotipul de cardiomiopatie	Adulti	Copii
CMH	Prevalența 0,2% [26-33]	Incidența în copilărie 0,002-0,005%[34-36] Prevalență în copilărie 0,029%[36]
CMD	Prevalența 0,036-0400%[25,37]	Incidența în copilărie 0,003-0,006% Incidența la vârsta infantilă 0,038-0,46% [34-36,38]
CNDVS	Încă nedeterminată	Încă nedeterminată
ARVC	Prevalența 0,078% [39-41]	Foarte rară la vârsta infantilă și în copilăria timpurie, încă nedeterminată la copiii de vârstă mai mare și la adolescenți
CMR	Rară	Incidența în copilărie 0,0003% [34]

ARVC, cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept; CMD, cardiomiopatie dilatativă; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; CNDVS, cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng; CMR,cardiomiopatie restrictive

4.1. Populații speciale

Mai multe forme de cardiomiopatie anterior considerate secundare factorilor externi au fost dovedite recent a avea contribuții genetice, conducând la „teoria celei de-a doua lovituri", astfel o etiologie genetică ar trebui să fie luată în considerare în cadrul evaluării istoricului familial și a testării genetice.

- Variantele trunchiate ale genei titinei (TTNtv) reprezintă o predispoziție genetică prevalentă pentru cardiomiopatia alcoolică (prezentă în 13,5% din pacienți față de 2,9% în grupul de control), fiind asociate cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) mai scazută la pacienții cu CMD care consumă alcool peste nivelurile recomandate.[42]
- Variantele rare nerecunoscute în genele asociate cardiomiopatiei, în special TTNtv (în 7,5% din cazuri), par a fi asociate cu un risc crescut de cardiomiopatie indusă de tratamentul cancerului la copii și la adulți.[43]
- Variantele rare trunchiate în opt gene sunt găsite la 15% dintre femeile cu cardiomiopatie peripartum (PPCM), iar două treimi sunt TTNtv (10% dintre pacienți față de 1,4% din populația de referință).[44,45] În plus, alte variante trunchiate au fost identificate în genele DSP (1%), FLNC (1%) și BAG3 (0,2%).[45]
- Boala Anderson–Fabry este găsită la 0,94% dintre bărbații și 0,90% dintre femeile aflati/aflate în programele de screening cardiac pentru hipertrofie ventriculară stângă (HVS) în populațiile selectate și CMH.[46]
- Screening-ul prin scintigrafie osoasă a identificat o prevalență ridicată a amiloidozei cardiace ATTR în populații specifice: 8% în stenoza aortică severă, 12% în insuficiența cardiacă cu fracție de ejectie păstrată (HFpEF) cu HVS, 7% în HVS/CMH în funcție de vârstă și 7% în sindromul de tunel carpian ce a avut nevoie de intervenție chirurgicală (o prevalență mai mare dacă este bilateral), în special pentru forma wild-type.[47-48]
- Variante cauzatoare de boală în genele implicate în CMD, CNDVS și ARVC au fost identificate la 8–22% dintre adulții și copiii care s-au prezentat cu miocardită acută.[49-51] Persoanele cu o prezentare de miocardită acută și variante ale genelor proteinelor desmozomale au prezentat o rată mai mare de recurență a miocarditei și a aritmiilor ventriculare în comparație cu pacienții cu miocardită fără o variantă desmozomală identificată.[52]

5. Managementul integrat al pacientului

Diagnosticul, evaluarea și managementul pacienților cu cardiomiopatie necesită o cale coordonată, sistematică și individualizată care oferă îngrijiri optimizate de către o echipă multidisciplinară și de experți. Centrul acestei abordări este

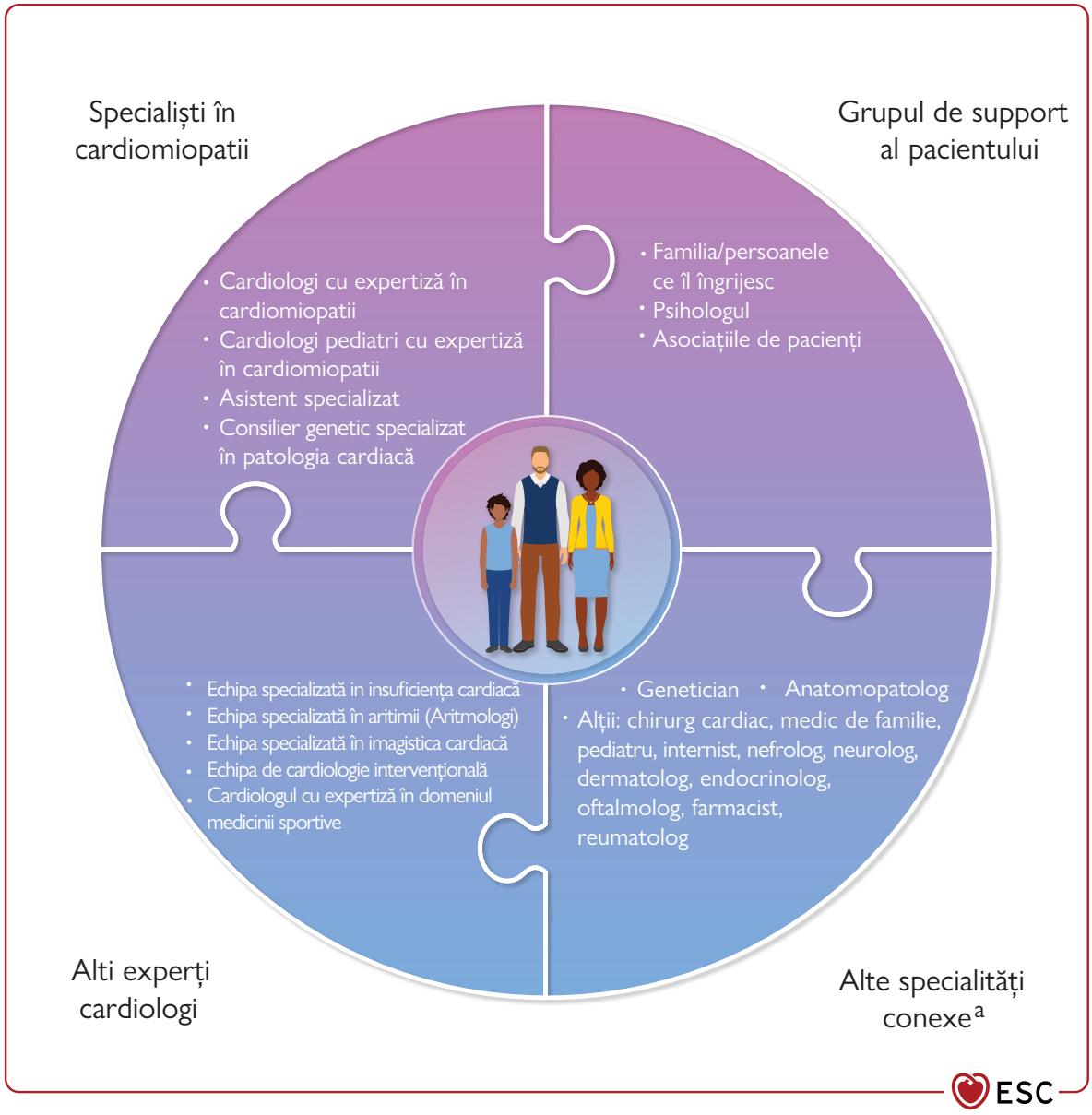

Figura 5 Îngrijirea multidisciplinară a cardiomiopatiilor. Lista prezentată nu este exhaustivă și reprezintă exemple de specialități care interacționează adesea în îngrijirea pacienților cu cardiomiopatie.

nu numai pacientul ca individ, ci și familia ca întreg; constatările clinice la rude sunt esențiale pentru a înțelege ceea ce se întâmplă cu pacientul și invers.[53-54]

5.1 Echipe multidisciplinare în cardiomiopatii

Profesioniștii din domeniul sănătății se confruntă cu boli care afectează miocardul în numeroase și variate contexte clinice. Unele pot să se manifeste pentru prima dată printr-un eveniment acut, inclusiv decesul subit neexplicat, în timp ce altele se prezintă cu simptome progresive sau sunt detectate întâmplător. Pacienții cu cardiomiopatie pot prezenta și manifestări extracardiace (de exemplu, neurologice, neuromusculare, oftalmologice, nefrologice). Îngrijirea pacientului necesită colaborarea diferitelor specialități.[55] Alcătuirea echipei multidisciplinare va depinde de nevoile pacientului și ale familiei și de disponibilitatea locală a serviciilor *(Figura 5)*. Pacienții cu nevoi complexe beneficiază de pe urma unei echipe multidisciplinare, care include specialitățile relevante, precum si cardiologul generalist, medicul de familie și familia/îngrijitorul, sunt implicate în procesul de îngrijire. În plus, integrarea geneticii în serviciile de cardiologie de masa, necesită expertiză din partea diferitelor specialități:

- Cardiologi și cardiologi pediatri specializați în cardiogenetică.
- Specialiști în imagistică cardiacă (tehnicieni, cardiologi, radiologi), inclusiv experți în RM cardiac.
- Asistente specializate și/sau consilieri genetici cu abilități în evaluarea istoricului familial, realizarea arborelui genealogic și gestionarea pacienților/familiei, în special atunci când îngrijirea unui pacient/familii este foarte complexă și implică un număr mare de specialități.
- Psihologi clinici pentru a sprijini pacienții și rudele lor.
- Geneticieni și bioinformaticieni pentru interpretarea rezultatelor investigațiilor genetice.
- Patologi experți în interpretarea rezultatelor biopsiei

endomiocardice (EMB) și autopsiei persoanelor decedate la care există suspiciunea de boala cardiacă ereditară. Centrele specializate în patologie cardiovasculară joacă un rol crucial în diagnosticul post-mortem al cardiomiopatiei atunci când expertiza locală nu este disponibilă.[56-57]

În final, asociațiile de pacienți ar trebui să fie promovate și integrate în procesul de îngrijire medicală pentru afecțiunile cardiace rare și foarte rare. Un aspect deosebit de important al abordării multidisciplinare în îngrijirea pacienților cu cardiomiopatii este necesitatea unei tranziții adecvate de la serviciile pediatrice, la cele pentru adulți. Copiii cu o cardiomiopatie genetică au, în general, nevoie de monitorizare cardiacă pe tot parcursul vieții. Tranziția la vârsta adultă, inclusiv transferul către serviciile de îngrijire pentru adulți, poate fi dificilă atât pentru copil, cât și pentru părinți. Procesul de tranziție ar trebui să includă pregătire adecvată și timpurie și consulturi comune, luând în considerare dorințele copilului, nivelul de înțelegere și independența în diferitele etape ale vieții. Dovezile din domeniul malformațiilor cardiace congenitale subliniază importanța intervențiilor specifice care pot ajuta procesul de tranziție a servicilor de îngrijirii clinice, inclusiv pregătirea adecvată și timpurie pentru tranziție și consulturi comune.[58,59]

5.2. Coordonarea între diferitele nivele de îngrijire

Este recomandată o abordare comună a îngrijirii între specialiștii în cardiomiopatie și centrele generale de cardiologie pentru adulți și cardiologie pediatrică. În timp ce unitățile de referință în cardiomiopatie sunt esențiale pentru cazurile complexe cu dificultăți de diagnostic și/sau tratament care necesită expertiză ce poate fi disponibilă doar în centrele cu un volum mare de cazuri, cardiologii generaliști și cardiologii pediatri au un rol esențial în diagnosticul, gestionarea și urmărirea pacienților cu cardiomiopatie *(vezi Secțiunea 9)*. Se recomandă în mod ferm o abordare comună între unitățile de cardiomiopatie și între cardiologii generaliști/pediatrici. Această abordare poate fi facilitată prin implementarea contactului telemedical între unități și utilizarea monitorizării la distanță a pacienților.[60] Crearea de rețele locale/regionale/naționale/internaționale, precum Rețeaua Europeană de Referință pentru Boli complexe ale inimii, rare sau cu prevalență scăzută. (ERN GUARD-Heart) (https://guardheart.ern-net.eu), permite clinicienilor și profesioniștilor din domeniul sănătății să împărtășească informații despre aceste patologii, în beneficiul pacienților cu cardiomiopatie.[61]

6. Parcursul pacientului

Diagnosticul de cardiomiopatie se bazează pe identificarea unor anomalii miocardice structurale și/sau funcționale, inclusiv fibroza miocardică, ce nu pot fi explicate doar prin condiții anormale de umplere sau BCI. Totuși, fenotipurile bolii pot include tulburări de ritm cardiac și manifestări electrocardiografice, anomalii morfologice la nivelul valvelor cardiace și tulburări la nivelul microcirculației coronariene. Ca un element cheie pe tot parcursul acestui ghid, Grupul de Lucru subliniază importanța utilizării unei abordări sistematice pentru identificarea și evaluarea pacienților la care se ridica suspiciunea unei cardiomiopatii. În centrul acestei abordări se află necesitatea ca medicul clinician să ia în considerare diagnosticul de cardiomiopatie în contextul mai multor prezentări clinice comune atât la adulți, cât și la copii. Identificarea unui fenotip de cardiomiopatie este doar începutul procesului de diagnosticare și ar trebui să includă o căutare sistematică a etiologiei subiacente, care poate fi genetică sau dobândită.

6.1 Prezentarea clinică

Pacienții cu cardiomiopatie pot accesa serviciile de sănătate prin mai multe căi. Trimiterea către specialiști prin serviciul de asistență medicală primară (de exemplu, medici de familie, pediatri) poate fi determinată de simptome (cel mai frecvent dispnee, durere toracică, palpitații, sincopă) sau descoperiri incidentale (de exemplu, o electrocardiogramă [ECG] anormală în contextul unui control medical de rutină, în comunitate, la școală, la locul de muncă sau în timpul unui screening pentru participarea la activități sportive; detectarea incidentală a unui suflu cardiac; sau, din ce în ce mai des, identificarea genotipului în timpul cercetării sau al secvențierii clinice pentru alte indicații). În centrele de asistența medicală secundară și terțiară (cardiologie și cardiologie pediatrică), pacienții cu cardiomiopatie se pot prezenta în centrele dedicate insuficienței cardiace prezentând simptome de insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă (IC-FER), fracție de ejecție ușor redusă (IC-FEUR) sau fracție de ejecție păstrată (IC-FEP), în departamentele de aritmologie pentru boli ale sistemului de conducere cu debut precoce, aritmii atriale sau ventriculare; sau în serviciul de urgență cu suspiciune de miocardită. Frecvent, pacienții intră în atenția medicilor din îngrijirea primară, secundară sau terțiară datorită screening-ului familial în urma diagnosticului de cardiomiopatie sau a unei morți subite la un membru al familiei, și de asemenea, pot fi identificați în cadrul investigațiilor pentru boli cu afectare multiorganică cunoscute ca fiind asociate cu afectare cardiacă. Astfel, în aceste scenarii, clinicienii ar trebui să ia în considerare cardiomiopatia ca o posibila cauză și să utilizeze o evaluare clinica sistematică, orientată spre cardiomiopatie.

6.2 Evaluarea inițială

Abordarea orientată spre cardiomiopatie se bazează pe interpretarea constatărilor clinice și paracinice pentru a suspiciona și în final a stabili un diagnostic etiologic bazat pe fenotip pentru a ghida managementul specific al bolii.[62] Această abordare necesită o analiză atentă a investigațiilor multiparametrice ale pacientului și ale rudelor sale și o analiză de probabilitate a datelor clinice. Reanalizarea datelor clinice este necesară pe măsură ce apar noi informații, iar datele familiale pot oferi indicii importante pentru diagnostic, având în vedere variabilitatea în expresie și penetranța incompletă a majorității cardiomiopatiilor, și poate duce la diferențe în criteriile de diagnostic între proband și membrii familiei. În acest context, rudele persoanelor cu cardiomiopatie pot prezenta anomalii morfologice și electrocardiografice non-diagnostice care pot indica o expresie fenotipică ușoară și timpurie a bolii, și pot crește acuratețea diagnosticului pentru boala suspicionată în grupurile de pacienți cu anumite genotipuri. Identificarea indiciilor de diagnostic sau a semnalelor de alarmă sunt aspecte cruciale în evaluarea inițială.

6.3. Abordarea sistematică a diagnosticului de cardiomiopatie

Se recomandă o abordare multiparametrică a evaluării pacienților cu suspiciune de cardiomiopatie, cu următoarele obiective: (i) stabilirea și caracterizarea fenotipului cardiomiopatiei; și (ii) identificarea diagnosticului etiologic. [62] Clinicienii ar trebui să abordeze un pacient cu suspiciune de cardiomiopatie folosind o gândire orientată către cardiomiopatie (*Figura 2*):

- Ultilizarea imagisticii multimodale pentru a descrie fenotipul și a identifica morfologia ventriculară anormală (de exemplu, hipertrofia, dilatarea), funcția (sistolică/diastolică, globală/regională), și a detecta modificări în caracterizarea tisulară (de exemplu, cicatricea miocardică non-ischemică sau înlocuirea grăsoasă).
- Utilizarea istoricului medical personal și familial, examenului clinic, electrocardiogramei și a analizelor de laborator pentru a stabili diagnosticul etiologic, căutând semne și simptome specifice, precum și markeri de laborator sugestivi pentru un diagnostic țintit; identificarea prezenței aritmiilor ventriculare și atriale, precum și a tulburărilor de conducere pentru a facilita diagnosticul, sugerarea unor cauze specifice, monitorizarea evoluției bolii și stratificarea riscului; folosirea indiciilor din arborele genealogic poate releva modul de transmitere ereditară și poate ajuta la identificarea membrilor familiei expuși la risc. Această metodă de abordare ar trebui să conducă la un diagnostic precis și rapid, care să permită inițierea unui tratament precoce al simptomelor și prevenirea complicațiilor asociate bolii.

Recomandări Tabel 2- Recomandări pentru evaluarea diagnostică în cardiomiopatii

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Se recomandă ca toți pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie sau cu diagnostic cert de cardiomiopatie să fie evaluați sistematic prin utilizarea unei abordări multiparametrice care include evaluarea clinică, analiza arborelui genealogic, ECG, monitorizare Holter, teste de laborator și imagistică multimodală. [63]	I	C
Se recomandă ca toți pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie să fie evaluați din punct de vedere al istoricului familial și să se realizeze un arbore genealogic pe trei sau patru generații pentru a ajuta la diagnostic, pentru a oferi indicii în privința etiologiei, pentru a determina modul de transmitere ereditară și pentru identificarea membrilor familiei predispuși să dezvolte boala. [64-66]	I	C

ECG, electrocardiograma.
[a]Clasă de recomandări.
[b]Nivel de evidență.

6.4 Anamneza și examenul clinic

Vârsta este unul dintre cei mai importanți factori de care trebuie să se țină cont atunci când se iau în considerare cauze posibile ale cardiomiopatiei. De exemplu, tulburările metabolice moștenite și sindroamele dismorfice congenitale sunt mai frecvente la nou-născuți și sugari (*vezi Secțiunea 6.9.1*) decât la copiii mai mari sau adulți, în timp ce amiloidoza tip transtiretină wild-type (ATTRwt) este o boală care afectează mai ales adulții cu vârsta de peste 65 de ani (*vezi secțiunea 7.6*).

Realizarea unui arbore genealogic pe trei sau patru generații ajută la identificarea modelelor mendeliene de moștenire și identifică alți membri ai familiei care ar putea fi expuși riscului de a dezvolta boala.[62] Caracteristicile specifice care trebuie urmărite în istoricul familial includ decesele premature (de luat în considerare faptul că, uneori, MSC pot fi raportate ca fiind decese accidentale, de exemplu înec, accident de circulație inexplicabil și, rareori, ca mortinatalitate sau sindroame de moarte subită a sugarului), insuficiență cardiacă inexplicabilă, transplantul cardiac, implantarea de stimulatoare cardiace sau defibrilatoare și dovezi de boală sistemică (de exemplu, accident vascular cerebral la vârste fragede, slăbiciune musculară, disfuncție renală, diabet, surditate). Majoritatea modelelor de transmitere mendeliană ale cardiomiopatiilor sunt autozomal dominante și, prin urmare, se caracterizează prin prezența indivizilor afectați în mai multe generații, cu transmiterea de la părinți de ambele sexe (inclusiv de la bărbat la bărbat) și un risc de 50% de transmitere a alelei la descendenți (deși, datorită penetranței incomplete, proporția de indivizi afectați într-un arbore genealogic va fi mai mică). Transmiterea X-linkată ar trebui suspectată dacă bărbații sunt mai afectați și nu există transmitere de la bărbat la bărbat. Transmiterea autozomal recesivă, cea mai puțin frecventă, este probabilă atunci când părinții probandului nu sunt afectați și sunt consanguini, deși se pot întâlni cardiomiopatii severe autozomal recesive și în absența consanguinității familiale.[67,68] Atunci când femeile - dar nu și bărbații - transmit boala copiiilor de ambele sexe, ar trebui luate în considerare mutațiile de ADN mitocondrial (*Tabelul 5*). Este important de reținut faptul că absența bolii în familie nu exclude o cauză genetică (*vezi secțiunea 6.8*).

Pacienții cu cardiomiopatie pot prezenta dispnee, dureri toracice, palpitații, sincopă și/sau pre-sincopă, deși mulți pacienți sunt pauci/asimptomatici (*vezi Secțiunea 6.4* pentru evaluarea simptomelor în subtipuri specifice de cardiomiopatie). Anumite simptome non-cardiace pot indica diagnostice specifice (*Tabelul 6*). Similar, examinarea fizică poate oferi indicii privind diagnosticul la pacienții cu cardiomiopatie cauzată de sindroame sau tulburări metabolice.[62]

Tabelul 5 Exemple ale modurilor de transmitere ereditară care ar trebui să ridice suspiciunea unor cauze genetice specifice, clasificate în funcție fenotipul cardiomiopatiei.

Fenotipul cardiomiopatiei		AD	AR	X-Linkat	Linie maternă
CMH	Sarcomeric	X			
	Anderson-Fabry			X	
	Danon			X	
	Amiloidoza TTR	X			
	RASopatii	X	(X)		
	Ataxia Friedreich		X		
	Mitocondrial				
	ADN mitocondrial				X
	ADN nuclear	X	X	X	
CMD	LMNA	X			
	RBM20	X			
	Sarcomeric	X			
	Distrofina			X	
	Emerina			X	
	Sindromul Barth			X	
	Mitocondrial				
	ADN mitocondrial				X
	ADN nuclear	X	X	X	
CNDVS	LMNA	X			
	DES	X	X		
	FLNC	X			
	TMEM43	X			
	RBM20	X			
ARVC	PLN	X			
	Desmozomal	X	X		
	TMEM43	X			
CMR	Sarcomeric	X			
	DES	X	X		
	FLNC	X			
	BAG3	X			
	RASopatii	X	(X)		

AD, autozomal dominant; AR, autozomal recesiv; ARVC, cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept; CMD, cardiomiopatie dilatativă; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; CNDVS, cardiomiopatie nondilatativă de ventricul stâng; CMR, cardiomiopatie restrictivă; TTR, transtiretină; ADN, acid dezoxiribonucleic; RASopatii, mutații în calea Ras/protein-kinazei activate de mitogen.
(X) indică prezența unei corelații între o cardiomiopatie și un mod de transmitere.

6.5 Electrocardiograma de repaus și ambulatorie

ECG-ul de repaus în 12 derivații este adesea primul test care sugerează posibilitatea unei cardiomiopatii. Deși ECG-ul poate fi normal la o mică parte din pacienții cu cardiomiopatie, modificări ale ECG-ului standard sunt frecvente în toate subtipurile de cardiomiopatii și pot precede dezvoltarea unui fenotip morfologic sau funcțional manifestat cu mulți ani; de exemplu, la persoanele cu genotip pozitiv identificate în timpul screening-ului familial. Atunci când sunt interpretate împreună cu rezultatul ecocardiografiei și imagistica CMR, caracteristici care în mod normal ar indica alte afecțiuni, precum ischemia sau infarctul miocardic, pot - în funcție de vârsta la diagnostic, modul de transmitere și caracteristicile clinice - să sugereze un diagnostic de bază sau să ofere indicii cu privire la diagnosticul subiacent. Din acest motiv, ECG-ul este recomandat la prima vizită pentru toți pacienții cu cardiomiopatie confirmată sau suspectată și trebuie repetat ori de câte ori apar modificări în simptomele pacienților cu diagnostic stabilit. Deși ECG-ul este adesea nespecific, există caracteristici particulare care pot sugera o anumită etiologie sau diagnostic morfologic, cum ar fi blocul atrioventricular (AV), aspectul de pre-excitație ventriculară, distribuția modificărilor de repolarizare, hiper sau hipovoltajul (*Tabelul 7*).

Pacienții cu cardiomiopatie pot solicita evaluare cardiologică din cauza simptomelor legate de aritmie sau a aritmiei documentate, incluzând bradiaritmii și tahiaritmii, variind de la extrasistole atriale/ventriculare simptomatice până la aritmii ventriculare amenințătoare de viață. Frecvența arit-

miilor detectate în timpul monitorizării electrocardiografice ambulatorii este legată de vârstă și variază între diferitele subtipuri de cardiomiopatii. Unele tulburări de ritm sunt relativ frecvente în contextul cardiomiopatiei (de exemplu, fibrilația atrială sau extrasistolele ventriculare), în timp ce altele pot sugera un diagnostic specific. Prin urmare, monitorizarea ECG este utilă la momentul evaluării clinice inițiale și la intervale regulate pentru a evalua riscul de MSC și de accident vascular cerebral.

Tabelul 6 Exemple de semne și simptome care ar trebui să ridice suspiciunea unor etiologii specifice, grupate în funcție de fenotipul cardiomiopatiei

Caracteristici	Fenotipul cardiomiopatiei				
	CMH	CMD	CNDVS	ARVC	CMR
Dificultăți de învățare, întârziere în dezvoltare	Boli mitocondriale	Distrofinopatii			Sindrom Noonan
	Sindromul Noonan	Boli mitocondriale			
	Boala Danon	Distrofia miotonică			
		Mutații FKTN			
Surditate neurosenzorială	Boli mitocondriale	Mutații de epicardină			
	NSML	Boli mitocondriale			
Tulburări de vedere	Boli mitocondriale	CRYAB			
	ATTRv sau ATTR familială	Distrofia miotonică tip 2			
	Boala Danon				
	Boala Anderson-Fabry[a]				
Tulburări de mers	Ataxia Friedreich	Distrofinopatii	Miopatii miofibrilare		
		Sarcoglicanopatii			
		Miopatii miofibrilare			
Miotonie		Distrofia miotonică			
Parestezii/anomalii senzoriale/durere neuropată	Amiloidoza				Amiloidoza
	Boala Anderson-Fabry				
Sindrom de tunel carpian	Amiloidoza ATTR				
Slabiciune musculară	Boli mitocondriale	Distrofinopatii	Laminopatii		Desminopatii
	Glicogenoze	Sarcoglicanopatii	Desminopatii		
	Mutații FHL1	Laminopatii			
		Distrofie miotonică			
		Desminopatii			
Ptoză palpebrală	Boli mitocondriale	Boli mitocondriale			
		Distrofie miotonică			
Lentigo	NSML				
Angiokeratoame	Boala Anderson-Fabry				
Pigmentarea pielii și cicatrici		Hemocromatoză			
Keratodermie palmo-plantră și păr lânos		Sindromul Carvajal	Mutații DSP	Sindroamele Carvajal și Naxos	
		Mutații DSP		Mutații DSP	

ARVC, cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept; ATTR, amiloidoză cu transtiretina; ATTRv, amiloidoză familială cu transtiretină; CMD, cardiomiopatie dilatativă; DSP, desmoplakină; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; CNDVS, cardiomiopatie nondilatativă de ventricul stâng; NSML, sindrom Noonan cu lentigo multiple; CMR, cardiomiopatie restrictivă; TTR, transtiretină.

[a]Corneea verticillata, caracteristică bolii Anderson-Fabry, nu cauzează tulburări de vedere în sine.

Tabelul 7 Exemple de semne electrocardiografice care ar trebui să ridice suspiciunea unor etiologii specifice, grupate în funcție de fenotipul cardiomiopatiei

Fenotipul cardiomiopatiei	Semne	Boli specifice ce trebuie luate în considerare
CMH	Interval PR scurt/preexcitație	Glicogenoze
		Boala Danon
		Cardiomiopatii PRKAG2
		Boala Anderson-Fabry
		Boli mitocondriale
	Bloc atrioventricular	Amiloidoza
		Boala Anderson-Fabry (faza tardivă)
		Boala Danon
		Sarcoidoza
		Cardiomiopatii PRKAG2
	HVS extrem de severă	Boala Danon
		Glicogenoze (de exemplu, Boala Pompe)
		Cardiomiopatii PRKAG2
	Microvoltaj[a]	Amiloidoza
		Ataxia Friedreich
	Axa QRS superioară („axa nord-vest")	Sindrom Noonan
	Unde Q/aspect de pseudoinfarct	Amiloidoza
CMD	Bloc atrioventricular	Laminopatii Emery-Dreifuss 1 Miocardita (în special oala Chagas, boala Lyme, difteria) Sarcoidoza Desminopatii Distrofia miotonică
	Amplitudine scăzută a undei P	Emery-Dreifuss 1 și 2
	Paralizie atrială	Emery-Dreifuss 1 și 2
	Aspect de infarct posterolateral	Distrofinopatii Distrofia musculară a centurilor Sarcoidoza
	Amplitudine QRS extrem de scăzută	Mutații PLN
CNDVS	Bloc atrioventricular	Laminopatii Desminopatii
	Amplitudine QRS extrem de scăzută	Mutații PLN
	Microvoltaj + BRD atipic	Mutații desmozomale
ARVC	Unde T inversate V1-V3 + potențiale tardive ± microvoltaj în derivațiile corespunzătoare VD ± BRD atipic	
CMR	Bloc atrioventricular	Desminopatii Amiliodoza

ARVC, cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept; AV, atrioventricular; CMD, cardiomiopatie dilatativă; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; CNDVS, cardiomiopatie nondilatativă de ventricul stâng; PKP2, plakophilina 2; PLN, fosfolamban; PRKAG2, protein-kinaza AMP-activată non-catalitic subunitatea gamma 2; QRS, undele Q, R și S ale ECG; BRD, bloc de ramură dreaptă; CMR, cardiomiopatie restrictivă.

[a]În absența obezității, a revărsatului pericardic, a bolii pulmonare obstructive cronice, a anomaliilor toracice sau a altor motive care pot cauza microvoltaj.

Adaptat după Rapezzi et al.[62]

6.6. Teste de laborator

Testele de laborator de rutină ajută la depistarea afecțiunilor extracardiace care cauzează sau exacerbează disfuncția ventriculară (de exemplu, afecțiuni ale tiroidei, disfuncția renală și diabetul zaharat) și disfuncția secundară de organ în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă severă. Nivelurile ridicate ale peptidului natriuretic de tip B (BNP), ale peptidului natriuretic de tip pro-B N-terminal (NT-proBNP) și ale troponinei T înalt sensibile (hs-cTnT) sunt asociate cu evenimente cardiovasculare, insuficiență cardiacă și deces, și pot avea rol diagnostic, prognostic și de monitorizare terapeutică.[69] Analizele de sânge de rutină pentru evaluarea comorbidităților, incluzând hemoleucograma completă, parametrii funcției renale și hepatice, electroliții, funcția tiroidiană, glicemia a jeun și hemoglobina A1C (HbA1c) sunt recomandate pentru toți pacienții cu simptome de insuficiență cardiacă.[69] Un nivel persistent crescut al creatinkinazei serice (CK) poate fi sugestiv pentru miopatii sau afecțiuni neuromusculare, precum distrofinopatii (de exemplu, distrofia musculară Becker sau CMD X-linkată), laminopatii, desminopatii sau, mai rar, miopatie miofibrilară.[62] Nivelurile crescute ale proteinei C reactive pot fi prezente la pacienții cu ARVC și CNDVS, în special în contextul unor episoade recurente de tip miocardită.[70] Nivelurile serice crescute ale fierului și feritinei și saturația transferinei crescută pot indica diagnosticul de hemocromatoză și necesită investigații suplimentare pentru determinarea cauzei (primare vs. secundare) prin teste genetice. Acidoza lactică, mioglobinuria și leucopenia pot fi sugestive pentru boli mitocondriale. O listă de teste de laborator recomandate pentru adulți și copii este prezentată în *Tabelul 8*. În urma evaluării de specialitate, la copii sunt deseori necesare teste suplimentare pentru depistarea unor cauze metabolice rare, printre care determinarea lactatului, piruvatului, pH-ul, acidului uric, amoniacului, cetonelor, acizilor grași liberi, profilului acil-carnitină, acizilor organici în urină și aminoacizilor (*vezi secțiunea 6.9*).

Recomandări Tabel 3 – Recomandări pentru testele de laborator necesare diagnosticului de cardiomiopatie

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Testele de laborator de rutină (de primă etapă[c] sunt recomandate pentru toți pacienții cu cardiomiopatie suspicionată sau confirmată pentru a evalua etiologia, severitatea bolii și pentru a ajuta la identificarea manifestărilor extracardiace și la evaluarea disfuncției secundare de organ.	I	C
Testele suplimentare (de etapa a doua)[c] trebuie luate în considerare la pacienții cu cardiomiopatie și manifestări extracardiace pentru a contribui la depistarea unor cauze metabolice sau a unor sindroame, în urma unei evaluări de specialitate.	IIa	C

[a]Clasă de recomandări.
[b]Nivel de evidență.
[c]Vezi Tabel 8.

6.7 Imagistica multimodală

6.7.1 Considerații generale

Modalitățile imagistice noninvazive reprezintă baza diagnosticului și urmăririi pacienților cu cardiomiopatii, cuprinzând tehnici bazate pe ultrasonografie, imagistica CMR, tomografia computerizată (CT) și tehnicile nucleare, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și scintigrafia (*Figura 6*).[1,71,72] Medicii ar trebui să ia întotdeauna în considerare raportul cost-eficiență al rezultatelor obținute, avantajele și limitările fiecărei tehnici, precum și siguranța pacientului și expunerea acestuia la radiații ionizante și substanță de contrast. Ar trebui să se folosească algoritmi standardizați pentru a trece ierarhic de la investigațiile simple și ieftine la cele complexe și mai scumpe. Un schimb de informații bidirecțional între clinician și imagist este esențial pentru a asigura o interpretare corectă: clinicienii ar trebui să formuleze și să împărtășească ipoteze clare înainte de testare, pe baza informațiilor disponibile, pentru a ajuta la interpretarea noilor rezultate. Imagistul ar trebui să răspundă într-un mod țintit, evaluând probabilitatea diagnosticelor alternative și abținându-se de la diagnosticele care nu sunt compatibile/plauzibile în contextul clinic.

6.7.2 Ecocardiografia

Fiind o metodă neinvazivă și disponibilă pe scară largă, ecocardiografia este instrumentul principal pentru diagnosticul și monitorizarea pacienților cu cardiomiopatie. Ecocardiografia transtoracică (ETT) oferă informații relevante despre anatomia și funcția globală și regională a VD și VS, precum și despre funcția valvelor și prezența obstrucției dinamice, a hipertensiunii pulmonare sau a revărsatelor pericardice.[71-73] Analiza deformării miocardice (speckle tracking sau Doppler tisular) prin deformarea globală longitudinală este un marker mai sensibil decât FE pentru a detecta disfuncția ventriculară precoce (de exemplu, în cazul rudelor cu genotip pozitiv pentru CMH, CMD și ARVC[72,74,75]) și poate ajuta la diferențierea între diverse etiologii de hipertrofie[76] (de exemplu, amiloidoza, CMH și cordul atletului). Dispersia mecanică este un marker al inomogenității contracției și evidențiază modificări structurale fine care pot fi omise prin alte modalități.[77-80] Ecocardiografia tridimensională oferă o evaluare precisă a volumelor cavităților cardiace, dar este necesară o fereastră acustică adecvată. Agenții de contrast pot fi luați în considerare pentru o mai bună delimitare a endocardului pentru a descrie prezența hipertrabeculării, a CMH apicală sau a anevrismelor apicale și pentru a exclude trombii. Ecocardiografia de stres poate fi utilă în cazuri selecționate pentru a evalua ischemia miocardică, iar ecocardiografia de efort este utilă pentru a identifica obstrucția în TEVS (tractul de ejecție al ventriculului stâng) provocată la pacienții simptomatici cu CMH (*vezi secțiunea 7.1.1.1.3*). Utilizarea ecocardiografiei transoesofagiene este restrânsă la indicații selectate, cum ar fi excluderea trombilor atriali legați de FA, clarificarea mecanismului de regurgitare mitrală sau în planificarea intervențiilor invazive (de exemplu, miectomia septală în CMH).

Atunci când se măsoară dimensiunile cardiace și grosimea peretelui la copii, este important ca valorile să fie indexate în funcție de suprafața corporală, utilizând scorurile z (definite ca numărul de deviații standard de la media populației). De notat faptul că există limitări inerente în utilizarea scorurilor z în diagnosticarea cardiomiopatiilor, precum faptul că există mai multe date normative publicate, ceea ce determină o variație semnificativă a scorurilor z pentru același pacient.[81] În plus, nu există date normative pentru grosimea peretelui, în afară de cea de la nivelul septului interventricular bazal sau a peretelui posterior. Re-

comandarea este să se folosească directivele furnizate de grupul Paediatric Heart Network.[82]

Recomandări Tabel 4 – Recomandări privind evaluarea ecocardiografică la pacienții cu cardiomiopatie

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
O evaluare detaliată a dimensiunilor cardiace și a funcției sistolice VS și VD (globale și regionale) și a funcției diastolice VS este recomandată la toți pacienții cu cardiomiopatie la evaluarea inițială și pe parcursul urmăririi, pentru a monitoriza evoluția bolii și pentru a ajuta la management și stratificarea riscului.[78,83-102]	I	B

VS, ventricul stâng; VD, ventricul drept.
[a]Clasă de recomandări.
[b]Nivel de evidență.

Tabel 8 Teste de laborator de primă etapă (care se efectuează la toți pacienții) și de etapa a doua (care se efectuează la pacienții selectați după evaluare de specialitate pentru identificarea etiologiilor specifice), grupate în funcție de fenotipul cardiomiopatiei

Etapa	CMH	CMD	CNDVS	ARVC	CMR
Prima etapă	CK Funcția hepatică NT-proBNP[a] Proteinuria Funcția renală Troponina	Calciu CK Feritina Hemograma Funcția hepatică NT-proBNP[a] Fosfat Proteinuria Funcția renală Fierul seric Funcția tiroidiană Troponina Vitamina D (la copii)	Calciu CK Proteina C reactivă Hemograma Funcția hepatică NT-proBNP[a] Fosfat Proteinuria Funcția renală Troponina	Proteina C reactivă Funcția hepatică NT-proBNP[a] Funcția renală Troponina	CK Feritina Hemograma Funcția hepatică NT-proBNP[a] Proteinuria Funcția renală Angiotensinconvertaza serică Fierul seric Troponina Imunofixarea proteinelor serice și urinare, lanțuri ușoare libere
A doua etapă	Nivelul alfa-galactozidazei A (bărbați) și lyso-Gb3 Profilul carnitinei Acizi grași liberi Imunofixarea proteinelor serice și lanțurile libere ușoare Acidul lactic Mioglobinuria Piruvatul PTH Proteinele plasmatice și urinare Acizi organigi urinari și aminoacizi plasmatici	Profiluol carnitinei Acizi grași liberi Acidul lactic Autoanticorpii organo și non-organo specifici Angiotensinconvertaza serică Tiamina Serologia virală Acizi organigi urinari și aminoacizi plasmatici	Autoanticorpii organo și non-organo specifici Serologia virală		Autoanticorpii organo și non-organo specifici Angiotensinconvertaza serică

ARVC, cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept; BNP, peptid natriuretic cerebral; CK, creatinkinaza; CMD, cardiomiopatie dilatativă; Gb3, globotriaosilceramidă; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; CNDVS, cardiomiopatie nondilatativă de ventricul stâng; NT-proBNP, = porțiunea N-terminală a peptidului natriuretic pro-B; PTH, parathormonul ; CMR, cardiomiopatie restrictivă.
[a]Alternativ, se poate lua în considerare BNP, în funcție de disponibilitate.

6.7.3. Rezonanța magnetică cardiacă

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (IRM) combină avantajele non-invazivității și independenței de fereastra acustică cu abilitatea de caracterizare a țesuturilor. Acest ultim avantaj este deosebit de important în formularea diagnosticului de CNDVS, ARVC, miocardită, amiloidoză, sarcoidoză și alte forme de boli inflamatorii, sau supraîncărcărcare cu fier/hemocromatoză. Rezonanța magnetică cardiacă este deosebit de utilă în cazul în care ecocardiografia furnizează imagini de slabă calitate. Evaluarea inițială ar trebui să includă în mod obișnuit secvențe cine, secvențe ponderate T2, hărți T1 pre și postcontrast, precum și

captarea tardivă de gadolinium (LGE). În cazul în care se suspectează hemocromatoza, este recomandată maparea T2*. Rezultatele obținute prin rezonanța magnetică cardiacă pot oferi indicii importante privind etiologia (*Figura 7*), cu potențiale implicații terapeutice (*Tabelul 9*) și ar trebui să fie analizate împreună cu rezultatele testelor genetice și caracteristicile clinice de către operatori experimentați în domeniul imagisticii cardiace și al evaluării bolilor mușchiului cardiac. Evaluarea CMR seriată în perioada de urmărire, la fiecare 2-5 ani, în funcție de severitatea inițială și de evoluția clinică, poate ajuta la evaluarea progresiei bolii, precum și a beneficiilor terapiei (de exemplu, evaluarea volumului extracelular [ECV] în amiloidoză sau a depunerilor de fier în hemocromatoză), și ar trebui luată în considerare la toți pacienții cu cardiomiopatie.

6.7.3.1 Considerații speciale

- Noile tehnici CMR rapide recent dezvoltate permit efectuarea de scanări fără anestezie generală chiar și la copiii foarte mici.[103] În cazul copiiilor (și al adulților) care nu pot fi supuși CMR fără anestezie generală, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile relative ale procedurii.
- Artefactele de imagine cauzate de dispozitivele electronice cardiace implantabile au reprezentat limitări pentru imagistica CMR în trecut.[104-110] O serie de soluții sunt disponibile pentru a reduce artefactele, incluzând reducerea inomogenității, ajustări tehnice și utilizarea unor secvențe speciale care scad rata examinărilor neinterpretabile la una din cinci.[111,112] Prin urmare, rezonanța magnetică cardiacă poate fi luată în considerare la pacienții cu dispozitive compatibile și pentru majoritatea dispozitivelor non-IRM compatibile, dacă sunt puse în aplicare protocoale adecvate.[113]
- Fibroza sistemică nefrogenică este o complicație rară raportată la pacienții cu chelatori de gadolinium instabili liniari de primă generație și cu boală renală severă.[114] Cu toate acestea, agenții de contrast pe bază de gadolinium pot fi administrați în siguranță la pacienții cu o rată a filtrare glomerulară estimată >30 ml/min/1,73 m^2, iar fibroza sistemică nefrogenă nu a fost raportată la utilizarea noilor agenți de contrast pe baza de gadolinium, liniari sau macrociclici. Pentru pacienții cu disfuncție renală severă, noile metode CMR și proceduri de mapare, care sunt foarte informative și nu necesită utilizarea substanței de contrast, sunt deosebit de valoroase în evaluarea bolilor precum Anderson-Fabry și amiloidoza cardiacă.[115-117]
- Utilizarea contrastului cu gadolinium nu este în general recomandată în timpul sarcinii din cauza potențialului de apariție a unor rezultate adverse la făt și nou-născut.[118]

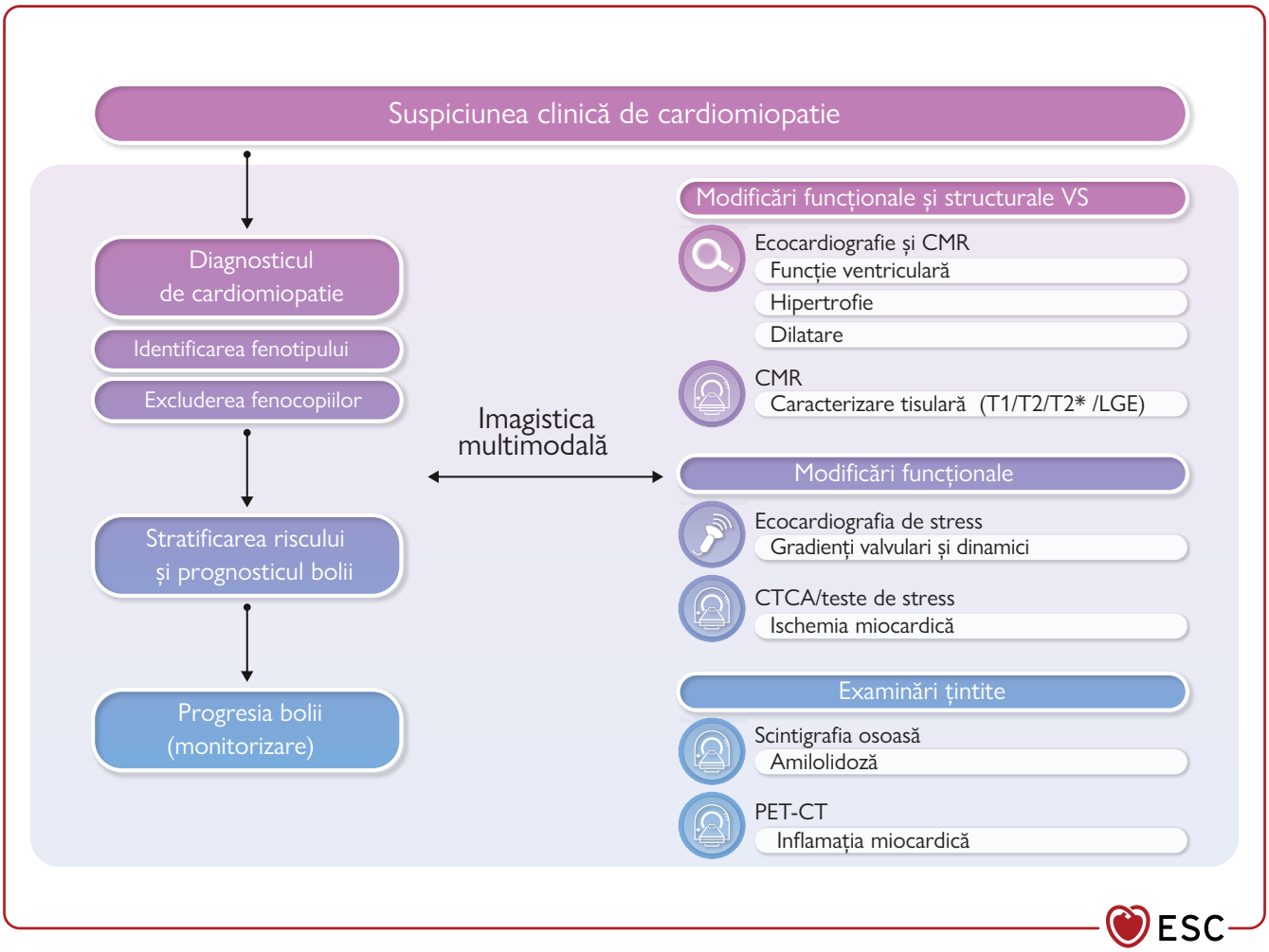

Figura 6 Procesul imagisticii multimodale în cardiomiopatii. CMR, rezonanță magnetică cardiacă; CTCA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; LGE, late gadolinium enhancement; VS, ventriculul stâng; PET, tomografie cu emisie de pozitroni.

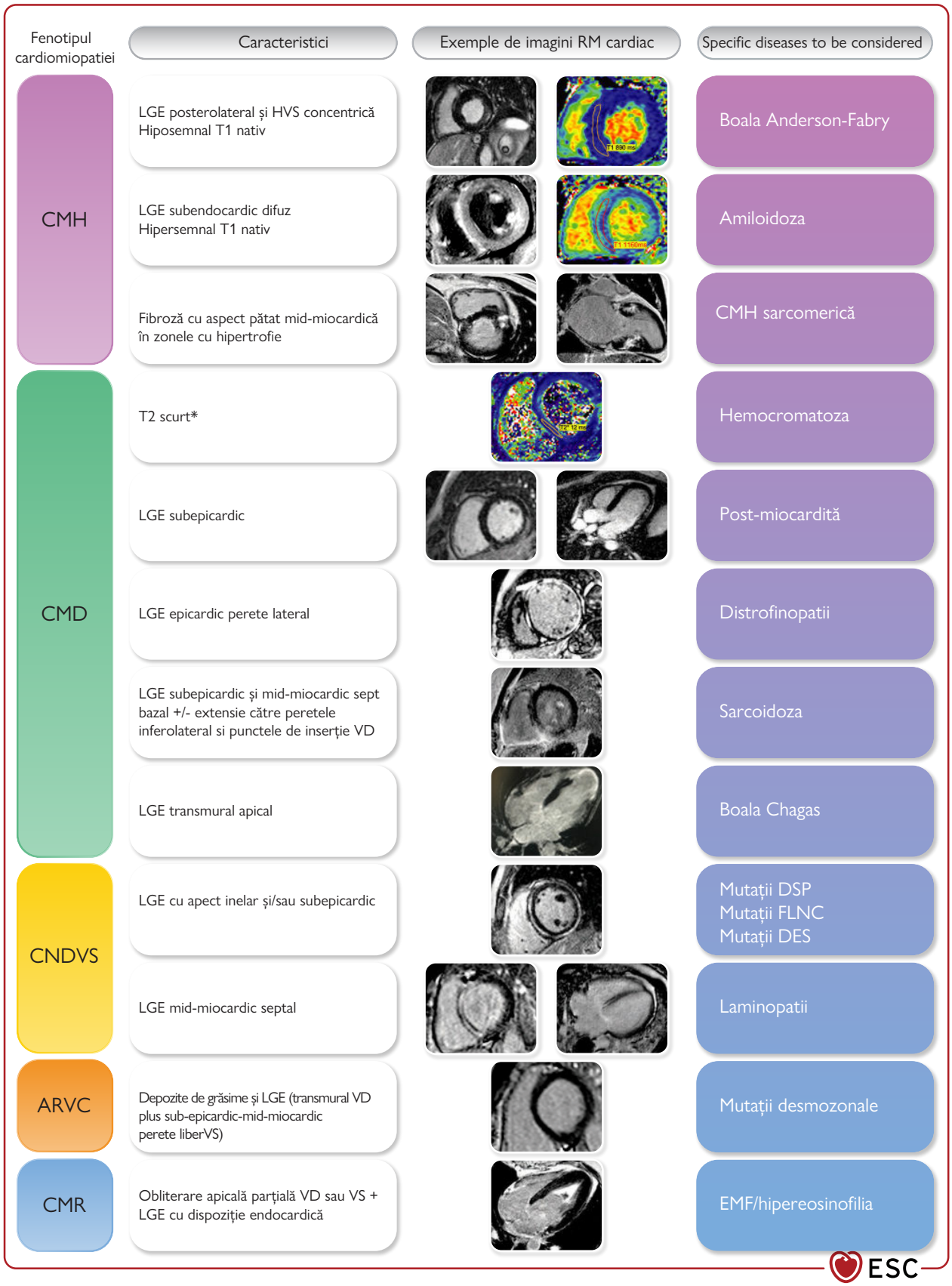

Figura 7 Exemple de aspecte ale caracterizării tisulare obținute prin rezonanță magnetică cardiacă ce ar trebui să ridice suspiciunea unor etiologii specifice, grupate în funcție de fenotipul cardiomiopatiei. ARVC, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; CMD, cardiomiopatie dilatativă; DES, desmină; DSP, desmoplakină; EMF, fibroză endomiocardică; FLNC, filamină C; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; LGE, late gadolinium enhancement; VS, ventriculul stâng; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; CNDVS, cardiomiopatie nondilatativă de ventricul stâng; CMR, cardiomiopatie restrictivă; VD, ventriculul drept. Exemple de aspecte ale caracterizării tisulare CMR care ar trebui să ridice suspiciunea unor etiologii specifice (coloana 4), grupate în funcție de fenotipul cardiomiopatiei (coloana 1). Rezultatele imaginilor CMR (coloana 3) corespund caracteristicilor enumerate (coloana 2).

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
CMR cu contrast este recomandată la pacienții cu cardiomiopatie la evaluarea inițială.[10,90,116,119]	I	B
CMR cu contrast ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu cardiomiopatie pe parcursul urmăririi, pentru a monitoriza evoluția bolii și pentru a ajuta la management și stratificarea riscului.[89,90,120–122,127,129,136–147]	IIa	C
CMR cu contrast ar trebui să fie luată în considerare pentru urmărirea seriată și evaluarea răspunsului la tratament la pacienții cu amiloidoză cardiacă, boala Anderson-Fabry, sarcoidoza, cardiomiopatii inflamatorii și hemocromatoză cu afectare cardiacă. [148-152]	IIa	C
În familiile cu cardiomiopatie în care a fost identificată o variantă patogenă, CMR cu substanță de contrast ar trebui să fie luată în considerare la rudele cu genotip pozitiv/fenotip negativ pentru a ajuta la diagnostic și la detecția precoce a bolii.[10,122,126,128,129,135–143,145,153–159]	IIa	B
În cazurile de cardiomiopatie familială fără diagnostic genetic, CMR cu contrast poate fi luată în considerare la membrii familiei cu fenotip negativ pentru a ajuta la diagnostic și la detecția precoce a bolii.[10,128]	IIb	C

CMR, rezonanță magnetică cardiacă.
[a]Clasă de recomandări
[b]Nivel de evidență

Tabel 9 Rezultate utile întâlnite frecvent în imagistica multimodală

Parametru/rezultat	Utilitate
Tulburări de cinetică segmentară (TCS) la ecocardiografie sau CMR	Ridică suspiciunea de BC concomitentă, miocardită, ARVC, CNDVS sau sarcoidoză
Disfuncție sistolică la ecocardiografie sau CMR	Evaluarea riscului în CMD, CNDVS, și ARVC; evaluarea eficacității tratamentului
Măsurarea grosimii pereților la ecocardiografie sau CMR	Diagnosticul de CMH (atunci când ecocardiografia nu este concludentă); stratificarea riscului în CMH
Disfuncția diastolică la ecocardiografie	Explică simptomele; evaluarea eficacității tratamentului
Dimensiunea atriului stâng la ecocardiografie	Predicția riscului de MSC în CMH; screening sistematic pentru FA în cazul dilatării atriului stâng
Obstrucție a TEVS în CMH în repaus/ecocardiografia de efort	Explică simptomele, ghidează managementul
Măsurarea noninvazivă a presiunilor pulmonare	Explică simptomele, ghidează managementul
Caracterizarea tisulară prin CMR	Diagnostic; stratificarea riscului
Inflamație la CMR sau 18F-FDG-PET	Diagnostic; evaluarea eficacității tratamentului în cardiomiopatiile inflamatorii

18F-FDG-PET, tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză; FA, fibrilație atrială; ARVC, cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept; BC, boală coronariană; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; CMD, cardiomiopatie dilatativă; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; TEVS, tractul de ejecție al ventriculului stâng; CNDVS, cardiomiopatie nondilatativă de ventricul stâng; TCS, tulburări de cinetică segmentară; MSC, moarte cardiacă subită.

6.7.4. Tehnicile de tomografie computerizată și medicină nucleară

Alte modalități de imagistică, precum tehnici bazate pe medicina nucleară și tomografia computerizată, sunt indicate pentru anumite subseturi de pacienți cu cardiomiopatie.[160,161] Indicațiile și raportul risc-beneficiu trebuie personalizate pentru fiecare pacient, luând întotdeauna în considerare aspectele legate de radioprotecție, care sunt deosebit de relevante la tineri. Medicină nucleară este deosebit de utilă în diagnosticul etiologic al amiloidozei cardiace (*vezi secțiunea 7.7*). 18FDG-PET este utilă în identificarea inflamației miocardice asociate cu sarcoidoza activă și, posibil, în alte forme atipice de miocardită.[162-164] Totuși, un rezultat negativ nu exclude sarcoidoza în forma sa inactivă. La pacienții cu CMH, CMD și boala Anderson-Fabry, pot fi utilizate $H_2{}^{15}O$, $^{13}NH_3$ dipiridamol sau regadenoson PET pentru a evalua disfuncția microvasculară, un predictor important al prognosticului negativ.[165] Aceste teste nu au însa în prezent rol în diagnosticul etiologic (de exemplu, în distingerea fenocopiilor) și sunt în mare parte restrânse la scopuri de cercetare.

Imagistica bazată pe tomografia computerizată este utilizată în principal la pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie pentru a exclude boala coronariană (BC), fie ca diagnostic alternativ (de exemplu, la pacienții cu fenotipuri CMD, CNDVS sau ARVC), fie ca o comorbiditate care influențează manifestările clinice și evoluția bolii. La copii și adolescenți, angiografia CT poate fi utilă pentru a exclude malformații vasculare congenitale (de exemplu, originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară [ALCAPA] sau întoarcerea venoasă pulmonară anormală). Imaginile CT standard oferă informații suplimentare privind afecțiunile pulmonare asociate (de exemplu, sarcoidoza), bolile pericardului și deformările peretelui toracic care afectează cordul.

Recomandări Tabel 6 - Recomandări pentru tomografia computerizată și imagistica nucleară

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Scintigrafia osoasă DPD/PYP/HMDP este recomandată la pacienții cu suspiciune de amiloidoză cardiacă ATTR pentru a ajuta la stabilirea diagnosticului.[166-168]	I	B
Tomografia computerizată cardiacă cu contrast ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie și imagine ecocardiografică inadecvată și contraindicații pentru CMR.[169,170]	IIa	C
La pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie, imagistica pe bază de CT ar trebui să fie luată în considerare pentru a exclude boli coronariene congenitale sau dobândite drept cauză a anomaliei miocardice identificate.[171]	IIa	C
Scanarea 18F-FDG-PET ar trebuit sa fie luată în considerare pentru diagnosticarea pacienților cu cardiomiopatie la care se suspectează sarcoidoza cardiacă.[164,172,173]	IIa	C

18F-FDG-PET, tomografie cu emisie de pozitroni cu 18F-fluorodeoxiglucoză; ATTR, amiloidoză cu transtiretină; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; CT, tomografie computerizată; DPD, acid 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilic; HMDP, difosfonat de hidroximetilenă; PYP, pirofosfat.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență

6.7.5. Biopsia endomiocardică

Biopsia endomiocardică (BEM) alături de cuantificarea imunohistochimică a celulelor inflamatorii și identificarea genomurilor virale rămâne standardul de aur pentru identificarea inflamației cardiace. Aceasta poate confirma diagnosticul de boală autoimună la pacienții cu insuficiență cardiacă inexplicabilă și suspiciune de miocardită cu celule gigante, miocardită eozinofilică, vasculită sau sarcoidoză. Microscopia electronică ar trebui să fie utilizată atunci când se suspectează cardiomiopatii asociate bolilor de stocare sau mitocondriale. Biopsia endomiocardică ar trebui să fie rezervată pentru situații specifice, de exemplu atunci când rezultatele acesteia pot influența tratamentul, și numai după o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu. Este important de menționat faptul că BEM nu este complet lipsită de riscuri și ar trebui să fie efectuată de echipe cu experiență. De asemenea, rezultatele biopsiilor trebuie interpretate de către anatomopatologi cu expertiză în cardiomiopatii.

Recomandări Tabel 7 – Recomandări privind biopsia endomiocardică la pacienții cu cardiomiopatie

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
La pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie, BEM ar trebui să fie luată în considerare pentru a ajuta la diagnostic și management atunci când rezultatele altor investigații clinice sugerează inflamație miocardică, infiltrare sau depozite care nu pot fi identificate prin alte metode.[174-177]	IIa	C

BEM, biopsie endomiocardică.
[a]Clasă de recomandări.
[b]Nivel de evidență.

6.8 Testarea și consilierea genetică

6.8.1 Arhitectura genetică

Formele familiale ale cardiomiopatiilor prezintă diverse moduri de transmitere. Evaluarea genică s-a concentrat în principal, în ultimele trei decenii, pe identificarea genelor bolilor mendeliene (monogenice) care cel mai frecvent prezintă o moștenire autozomal dominantă, deși sunt observate și alte modele de moștenire, inclusiv autozomal recesiva, legate de cromozomul X și mitocondrială (matriliniar) *(Tabelul 5)*. Genele majore asociate în prezent cu diferite tipuri de cardiomiopatii sunt enumerate în *Tabelul 10*. Cardiomiopatiile sunt caracterizate printr-o heterogenitate genetică și alelică semnificativă, adică multe variante diferite în multe gene diferite pot provoca același fenotip. Variantele patogene rare asociate cu cardiomiopatii prezintă adesea fenomenele de penetranță incompletă legate de vârstă și expresivitate variabilă.[178,179] Astfel, nu toți indivizii care poartă o variantă cauzatoare de boală manifestă boala și, printre cei care o fac, există o variabilitate largă legată de vârsta de debut și severitatea bolii. Astfel, în timp ce unii indivizi pot avea o boală severă care necesită transplant cardiac la o vârstă fragedă, alții pot rămâne neafectați pe tot parcursul vieții sau sunt doar puțin afectați. Această variabilitate ar putea fi cauzată de heterogenitatea dintre variantele cauzatoare, contribuția suplimentară a factorilor non-genetici (clinici, de mediu-de exemplu, hipertensiunea în CMH, exercițiul în ARVC), și co-moștenirea de factori genetici suplimentari, care acționează pentru a exacerba sau atenua efectul variantei genetice Mendeliene principale asupra fenotipului. Acesta este un domeniu activ de cercetare, iar studiile recente de asociere la nivel de genom efectuate la pacienții cu CMH au furnizat dovezi puternice pentru rolul modulator al variantelor genetice comune cu efect individual mic care modulează în mod colectiv efectele variantelor mendeliene *(Figura 8)*.[182,183]

Între diferitele cardiomiopatii, proporția de cazuri cu un diagnostic genetic concludent (adică cu identificarea unei variante genetice mendeliene cauzatoare probabile) este relativ scăzută (de exemplu, până la ~40% în cazul CMH[124] și ~30% în cazul CMD[184-186]). Studiile asociate la nivel de genom a variantelor comune în CMH și CMD au furnizat dovezi empirice pentru o transmitere poligenică substanțială în aceste cardiomiopatii.[182,183,187] Spre deosebire de moștenirea Mendeliană, în care o singură variantă cu efect mare determină în principal susceptibilitatea la afecțiune, moștenirea complexă se bazează pe co-moștenirea mai multor variante de susceptibilitate. Deși nu au fost încă studiate în mod sistematic, pe lângă variantele comune cu efect mic, se așteaptă ca variantele cu efect intermediar, cu dimensiuni și frecvențe ale efectului între variantele comune și cele mendeliene, să contribuie, de asemenea, la o astfel de transmitere complexă.[188] Este probabil ca cardiomiopatiile să acopere un continuum de complexitate genetică, cu forme mendeliene la un capăt, determinate în principal de moștenirea unei variante genetice ultrarare cu efect mare, și forme foarte poligene la celălalt capăt (a se vedea *Figura 8)*. Variantele care contribuie la susceptibilitatea la boală în cadrul unei moșteniri complexe se suprapun probabil cu cele care modulează penetranța și expresivitatea bolii în forma Mendeliană a bolii.[182,183]

6.8.1 Testarea genetică

Testarea genetică a genelor cardiomiopatiei mendeliene a devenit un aspect standard al managementului clinic în familiile afectate.[3] Testarea de primă linie trebuie să se concentreze pe genele asociate în mod robust cu fenotipul prezentat. În cazul în care testarea inițială nu dezvăluie o cauză, dar suspiciunea unei cauze monogenice rămâne ridicată, atunci poate fi indicată o secvențiere sau o analiză mai extinsă, în funcție de structura familiei și de alți factori. Odată stabilită o cauză genetică la un membru al familiei, ceilalți membri ai familiei pot fi supuși testării doar pentru varianta cauzatoare.

Testarea genetică la o persoană cu cardiomiopatie (cunoscută sub numele de testare de confirmare sau testare de diagnosticare) este recomandată pentru beneficiul direct al acesteia: (i) pentru a confirma diagnosticul; (ii) atunci când poate aduce informații despre prognostic; (iii) atunci când poate informa despre alegerea tratamentului; sau (iv) atunci când poate influența managementul reproducerii. Testarea genetică a unei persoane afectate poate fi indicată, chiar dacă este puțin probabil să schimbe managementul acestora, dacă există rude care ar putea beneficia de testare, în special dacă există rude care vor fi incluse în supravegherea longitudinală în cazul în care etiologia genetică nu este stabilită și care ar putea fi scutite de această povară dacă se pune un diagnostic genetic în familie *(Tabelul* 11).

Testarea genetică poate fi, de asemenea, utilă în contexte mai largi, chiar și atunci când nu este evident informativă pentru managementul imediat; de exemplu, un diagnostic genetic poate oferi beneficii psihologice unei persoane care

Tabelul 10 Prezentare generală a genelor asociate cu cardiomiopatiile monogenice, non-sindromice, și contribuțiile lor relative la diferitele fenotipuri ale cardiomiopatiilor.

Gena	Fenotipuri ale cardiomiopatiilor					Variante patogene asociate
	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM	
ABCC9	●	○				Sindromul Cantu
ACTA1	○					
	●	◐	◐	○	◐	
[b]	◐	◐	◐			
	●					
	○	○				
	●	●●			◐	Miopatii miofibrilare
CACNA1C	●					Sindromul Timothy
CACNB2	○					
	○					
	○					
	●					Caveolinopatii
CDH2				○		
	●					Sindromul Leigh
CRYAB	●					Cristalinopatie Alfa-B
CSRP3	◐	○				
		○				
				○		
	●	●	◐	◐	◐	Desminopatii
DMD		●	◐			Distrofia musculară progresivă X linkată
DMPK			◐			
				●●		
		○		●●		
	○	●●	◐	●		
		○	◐			
		○				
	●					Distrofia musculară Emery-Dreifuss
FLNC	●	●●	◐	◐	◐	Miopatii miofibrilare
FHOD3	◐					
	●					Ataxia Friedreich
GAA	●					Boala Pompe

Continued

Continued

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

ARVC, Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept, DCM, cardiomiopatia dilatativă; HCM, cardiomiopatia hipertrofică; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; DM, distrofie musculară; CNDVS, cardiomiopatie ventriculară stângă non-dilatativă; RCM cardiomiopatia restrictivă. Pe baza eforturilor de validare a genelor ClinGen;[189-191]: foarte frecvent (>10% din cazurile testate): frecvent (1-10% din cazurile testate): mai puțin frecvent (<1% din cazurile testate); cerc albastru: dovezi definitive/puternice; cerc albastru deschis: dovezi moderate; cerc alb: dovezi limitate, nicio asociere sau dovezi infirmate/neîndoielnice; celule goale: neclasificate; cerc gri: a fost descrisă (în general, cazuri rare, sporadice), dar nu a fost clasificată/evaluată de ClinGen. Randamentul poate fi mai mare în subgrupuri cu fenotipuri mai specifice, de exemplu, randamentul testării LMNA este mai mare la grupurile cu CMD și boală de conducere. Deoarece CNDVS este o nouă descriere fenotipică, genele nu au fost în mod formal dovedite pentru asocierea cu acest fenotip. Valorile indicate sunt bazate pe dovezile pentru cardiomiopatiile înrudite în care se înțelege că spectrul fenotipic include CNDVS.
[a]Indică gene asociate cu prezentări sindromice care pot include cardiomiopatia ca o caracteristică, dar în cazul în care cardiomiopatia nu este de așteptat să apară ca singura sau caracteristica principală a sindromului.
[b]ACTN2 și PLN pot prezenta un tablou fenotipic mixt care poate să nu se încadreze în descrierile clasice ale cardiomiopatiei.
[c]Indică genele asociate cu prezentări sindromice care pot include cardiomiopatia ca o caracteristică și în cazul în care cardiomiopatia poate fi singura sau caracteristica principală a sindromului. Aceste sunt denumite uneori genocopii. De exemplu, GLA este prezentată ca fiind definitivă pentru CMH, deoarece provoacă boala Anderson-Fabry, care se poate prezenta cu HVS, îndeplinind criteriile de diagnostic pentru CMH.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

© ESC 2023

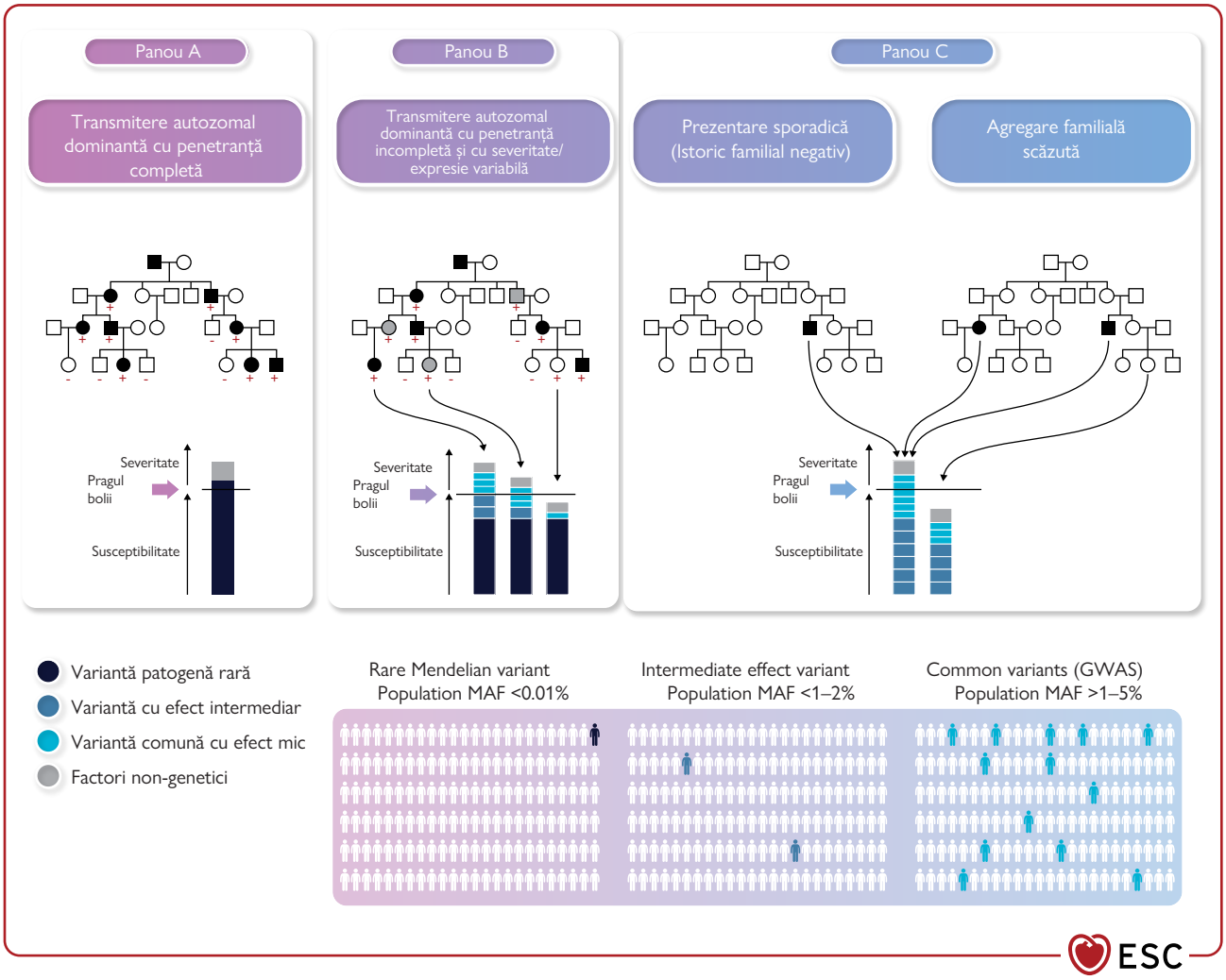

Figura 8. Arhitectura genetică a cardiomiopatiilor. GWAS, studii de asociere la nivel de genom; MAF, frecvența alelei minore. Cardiomiopatia poate fi mendeliană, cauzată de variante genetice care sunt ultra-rare în populația generală și care au dimensiuni mari ale efectului. Astfel de variante pot prezenta penetranță completă; adică toți indivizii cu varianta respectivă din familie manifestă boala (panoul A). Cu toate acestea, variantele individuale sunt adesea insuficiente pentru a produce un fenotip de boală în mod izolat, iar efectul lor este modulat de co-moștenirea factorilor genetici modulatori și de factorii non-genetici (panoul B). Pe lângă creșterea penetranței bolii, aceste variante modulatoare afectează, de asemenea, severitatea bolii (panoul B). Factorii genetici modulatori sunt considerați a fi cuprinși din variante comune cu efecte individuale mici și variante cu efecte intermediare care au frecvențe ale populației și dimensiuni ale efectului între variantele rare și comune. Unii pacienți au o etiologie mai complexă (moștenire non-mendeliană/poligenetică), în care este necesar un număr substanțial de factori genetici non-mendelieni și de factori non-genetici pentru a ajunge la pragul pentru boală (panoul C). Astfel de pacienți au de obicei o prezentare sporadică sau prezintă o grupare familială mai puțin pronunțată a bolii. Arborele genealogic demonstrează membrii familiei de sex masculin (pătrat) și de sex feminin (cerc) care sunt afectați (umplutură neagră), cu fenotip incomplet (umplutură gri) sau neafectați (umplutură albă). Prezența sau absența variantei de interes este notată cu „+" sau, respectiv, „-"

se luptă să înțeleagă boala lor. Testarea genetică la o rudă neafectată clinic a unui individ cu cardiomiopatie poate fi indicată indiferent de vârstă, chiar și la copiii foarte mici, dacă un diagnostic genetic a fost stabilit cu cerditudine la individul afectat (cunoscut sub numele de testare în cascadă, testare predictivă sau testare presimptomatică). Odată ce a fost identificată o variantă patogenă/posibil patogenă (P/LP) în cadrul unui pacient index în urma investigațiilor asupra genelor relevante ale bolii asociate cu fenotipul specific, este posibil să se ofere testarea genetică în cascadă a rudelor de gradul întâi aflate la risc, inclusiv consiliere genetică înainte de testare (a se vedea *Secțiunea 6.8.3*). Într-un scenariu în care o rudă de gradul întâi a decedat, ar trebui să se ia în considerare și evaluarea rudelor apropiate ale persoanei decedate (adică rudele de gradul doi ale pacientului index).

Indivizii care nu moștenesc varianta familială pot fi de obicei scoși din urmărirea clinică. Pentru cei care sunt purtători ai variantei familiale, se recomandă să fie supuși evaluării clinice și, de obicei, supravegherii continue. Testarea în cascadă nu este indicată atunci când la proband este identificată o variantă cu semnificație incertă.

Secvențierea poate fi, de asemenea, indicată pentru analiza segregării (mai degrabă decât ca test de diagnosticare) pentru a informa interpretarea unei variante cu semnificație incertă găsită la un individ afectat. De obicei, acest lucru se limitează la indivizii care sunt în mod clar afectați sau la testarea părinților pentru a identifica o variantă de novo. Consilierea genetică în aceste circumstanțe ar implica o comunicare clară către membrii familiei că acesta nu este un test de diagnosticare, ci mai degrabă contribuie la clarificarea patogenității variantei incerte.

În cele din urmă, evaluarea genelor cardiace pentru descoperiri secundare, în cazul în care datele sunt generate în cadrul testării genetice pentru o altă indicație clinică (denumită și screening oportunist), poate fi rezonabilă atunci când echilibrul între beneficii și prejudicii este cunoscut și dacă costul este acceptabil. Un screening mai larg al populației ar putea, de asemenea, să fie rezonabil dacă echilibrul între beneficii și prejudicii este favorabil. În prezent,

nu există date suficiente pentru a evalua echilibrul dintre beneficii și prejudicii în ambele contexte, iar în prezent, pentru a obține astfel de date, acest lucru ar trebui să fie efectuat numai în cadrul unui context de cercetare. Consilierea genetică atentă pentru a explica pe deplin beneficiile și riscurile în acest context este crucială. În prezent, există foarte puține date pentru a evalua acest echilibru, existand un deficit important de dovezi. În Statele Unite ale Americii, Colegiul American de Genomică și Genetică Medicală a recomandat ca genele asociate cu cardiomiopatiile să fie evaluate pentru descoperiri secundare ori de câte ori se efectuează secvențierea clinică largă, indiferent de indicația inițială pentru testare[192,193]. În prezent, nu există un consens internațional în jurul acestei recomandări.

Tabelul 11 Utilitatea testării genetice în cardiomiopatii

Pentru pacient
Diagnostic: Pentru individul afectat, diagnosticul de cardiomiopatie este realizat în primul rând pe baza unei definiții fenotipice a bolii, fără referire la etiologia genetică. Cu toate acestea, cu consiliere genetică adecvată și recunoscând că identificarea va fi utilă clinic doar atunci când este găsită o variantă P/LP, testarea genetică poate fi de valoare în clarificarea cazurilor la limită (de exemplu, când se observă HVS în contextul hipertensiunii ușoare sau controlate, dar medicul nu poate distinge cu încredere între CMH sarcomeric formă precoce și o fenocopie). Testarea genetică poate identifica, de asemenea, genocopii: condiții genetice distincte care imită o anumită cardiomiopatie.
Prognostic: pentru un număr tot mai mare de afecțiuni, diagnosticul genetic poate oferi informații prognostice. De exemplu, în CMD datorată mutațiilor în gena LMNA ce asociază un prognostic negativ care necesită o supraveghere mai frecventă și schimbarea pragurilor de decizie terapeutică, cu un prag mai scăzut pentru implantarea ICD în prevenție primară.
Terapie: un diagnostic genetic poate stratifica în mod direct alegerea terapiei. În plus față de deciziile privind implantarea ICD în prevenție primară, un număr tot mai mare de tratamente sunt fie stabilite, fie în curs de testare pentru un subtip molecular specific de cardiomiopatie. În plus, cu un set de instrumente din ce în ce mai avansate pentru manipularea genomului, se anticipează alte valuri de terapii care vizează înlocuirea, modificarea sau eliminarea genelor și transcrierii anormale responsabile de cardiomiopatii, odată ce o etiologie moleculară precisă este stabilită la un pacient.
Consiliere în materie de reproducere: un diagnostic genetic oferă consiliere și gestionare în materie de reproducere pentru un adult afectat și/sau pentru părinții unui copil afectat, permițând o consiliere personalizată privind modelele de moștenire și riscul de transmitere la viitorii copii și deschizând ușa către managenierea riscului; de exemplu prin diagnostic prenatal sau diagnostic genetic preimplantare.
Pentru rude
Cardiomiopatiile prezintă penetranță incompletă și legată de vârstă, cu o mare variabilitate, prin urmare este foarte dificil să identificăm clinic rudele care nu prezintă riscul de a dezvolta o cardiomiopatie. O evaluare normală unică are o valoare limitată, iar rudele fără cardiomiopatie la evaluarea inițială pot necesita supraveghere longitudinală pe termen lung. Testarea genetică poate elimina această incertitudine: o persoană care nu poartă varianta genetică dovedită a fi responsabilă pentru boala în familia lor poate fi liniștită și fără supraveghere în continuare, în timp ce o persoană care poartă o variantă cauzatoare de boală poate fi urmărită îndeaproape și, potențial, tratată precoce.

CMD, cardiomiopatie dilatativă; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; ICD, defibrilator cardiac implantabil; LMNA, lamin A/C; HVS, hipertrofie de ventricul stâng; P/LP, patogenă/posibil patogenă.

6.8.2.1 Cardiomiopatiile non-mendeliene și implicațiile pentru testele genetice

Discuția anterioară s-a concentrat pe testarea genetică pentru identificarea formelor monogenice de cardiomiopatie. Recunoașterea faptului că o proporție importantă de cardiomiopatii au o arhitectură genetică mai complexă are implicații importante pentru utilizarea testelor genetice. Absența unei variante genetice monogenice cauzatoare de boală la testarea genetică convențională (ex secvențierea pentru variante rare cu efect mare) lasă trei posibilități: (i) fie există o cauză monogenică care nu a fost identificată (adică nu a fost detectată sau recunoscută ca fiind cauzatoare prin testele actuale); (ii) cardiomiopatia nu are o etiologie genetică; sau (iii) cardiomiopatia se datorează efectelor multiple ale mai multor variante cu efect individual mai mic *(Figura 8)*. Datele recente sugerează că pentru multe cardiomiopatii, absența unei variante rare cauzatoare de boală la testarea comprehensivă indică faptul că boala este puțin probabil să aibă o etiologie monogenică[182,183,194]. Acest lucru, la rândul său, implică un model de transmitere diferit, cu un risc mai mic pentru rudele de gradul întâi, astfel încât supravegherea continuă poate să nu fie indicată dacă o evaluare clinică inițială este liniștitoare. Utilizarea testelor genetice pentru a identifica familiile în care este puțin probabil ca boala să fie monogenică reprezintă o nouă aplicație probabilă a testelor convenționale, care este în curs de a aduna dovezi, dar nu este încă stabilită.

Scorurile de risc poligenic (PRS) (cunoscute uneori sub denumirea de scoruri de risc genomic) reprezintă o altă formă de test genetic care ar putea, în viitor, să aibă relevanță în managementul cardiomiopatiilor. În loc să se încerce să se identifice o singură variantă genetică responsabilă de boală, sunt evaluate mai multe variante din întregul genom, fiecare asociată cu un efect mic asupra riscului de boală, și se calculează un scor care reprezintă riscul agregat [182,183,195-197]. Până în prezent, valoarea unui PRS în managementul clinic al cardiomiopatiilor nu a fost încă demonstrată, iar accesul la consilierea genetică va fi și mai important în transmiterea riscurilor și incertitudinilor către pacienți și familii.

6.8.2.2 Rapoartele testelor genetice și interpretarea variantelor
Multe laboratoare de diagnostic genetic utilizează un cadru standardizat pentru interpretarea și raportarea rezultatelor testelor genetice de diagnostic. Un rezultat negativ al unui test genetic la un proband indică faptul că nu a fost găsită nicio variantă cauzală într-o genă cunoscută asociată bolii. Acest lucru nu înseamnă neapărat că pacientul nu are o boală genetică, ci reflectă cunoștințele noastre limitate despre arhitectura genetică a cardiomiopatiilor ereditare în acest moment. Aspectele legate de abordarea testelor genetice, metodele de testare genetică și interpretarea variantelor sunt dezvoltate în continuare în *Datele Suplimentare Online, Secțiunea 2,* și în Declarația de Consens Expert a Asociației Europene de Ritm Cardiac (EHRA)/Societății de Ritm Cardiac (HRS)/Societății de Ritm Cardiac din Asia-Pacific (APHRS)/Societății de Ritm Cardiac din America Latină (LAHRS) privind starea testării genetice pentru bolile cardiace.

6.8.3 Consilierea genetică

Consilierea genetică este un proces care are ca scop sprijinirea pacienților și a familiilor acestora pentru a înțelege și a se adapta la impactul medical, psihosocial și familial al bolilor genetice.[201,202] Ea ar trebui să fie realizată de profesioniști din domeniul sănătății cu pregătire specifică, cum ar fi consilierii genetici, asistenții geneticieni sau geneticienii cliniceni/medicali, indiferent dacă se ia în considerare sau nu testarea genetică. Consilierea genetică poate include o discuție despre riscurile de moștenire, furnizarea de educație, inclusiv necesitatea unei evaluări clinice, efectuarea consilierii înainte și după efectuarea testelor genetice, poate revizui clasificările variantelor, poate obține un istoric familial pe trei generații și poate oferi sprijin psihosocial.[203-205] Pentru pacienții cu un diagnostic nou de cardiomiopatie, pot exista dificultăți de adaptare la viața cu o cardiomiopatie genetică, provocări în a trăi cu un defibrilator cardiac implantabil (ICD) și traume și suferință continuă pentru cei care au avut în familie un tânăr cu o boală cardiacă gravă. Atenția acordată nevoilor de sprijin psihologic ale pacienților este, prin urmare, esențială (a se vedea *Secțiunea 6.12*). Într-adevăr, în contextul general, consilierea genetică poate îmbunătăți cunoștințele, abordarea și responsabilizarea pacientului; poate crește satisfacția cu privire la procesul decizional și poate reduce anxietatea.

6.8.3.1 Consilierea genetică la copii
Există aspecte specifice care trebuie luate în considerare atunci când se consiliază copiii și familiile lor și când se ia în calcul screeningul clinic și testarea genetică în cascadă,[75,210,211] *(Tabelul 12)* și este necesară o abordare centrată pe pacient care să țină cont de experiențele și valorile familiei *(Figura 9)*. Principiul rămâne acela că orice testare, clinică sau genetică, ar trebui să fie în interesul al copilului și să aibă un impact asupra managementului, stilului de viață și/sau asupra testelor clinice în curs de desfășurare.[75] Cu un sprijin multidisciplinar adecvat într-un cadru pediatric, rezultatele psihosociale la copiii supuși screeningului clinic și testării genetice în cascadă nu sunt diferite de cele ale populației generale.[212]

Tabelul 12 Aspecte specifice ce trebuie luate în considerare în consilierea copiilor

Aspect	Implicații
Autonomie	Competența copilului de a decide cu privire la testare
Consimțământul informat	Adecvat pentru înțelegerea copilului
Dreptul de a ști/a nu ști rezultatul	A se lua în considerare dorințele copilului și ale familiei
Confidențialitatea	Contextul istoricului familiar
Penentranța incompletă și legată de vârstă	Simptomele/caracteristicile bolii pot să nu devină evidente timp de mulți ani.
Stilul de viață	Școală, sport, serviciu
Etapele vieții și tranziția	Trecerea de la învățământul primar la cel secundar; trecerea la serviciile medicale pentru adulți

6.8.3.2 Consilierea genetică pre și post-testare genetică (probandul)
Un rol esențial pentru consilierea genetică este acela că aceasta ar trebui să se desfășoare în paralel cu testarea genetică (a se vedea *Secțiunea 6.8.2*). Aceasta include o discuție înainte de decizia de a efectua testarea genetică (pre-test) și în momentul în care se primesc rezultatele (post-test). Punctele cheie ale discuției în timpul consilierii pre și post-test sunt rezumate în *Tabelul 13*.

Tabelul 13 Puncte cheie de discuție ale consilierii genetice pre- și post-test

Consiliere pre-testare genetică	Detalierea istoricului familiar
	Educație genetică
	Procesul și logistica testării genetice și obținerea rezultatului
	Explicarea tuturor rezultatelor posibile
	Implicații pentru îngrijirea clinică
	Implicațiile stilului de viață, inclusiv sportul, exercițiile fizice și locul de muncă
	Implicațiile pentru familie
	Riscul reclasificării
	Constatări genetice secundare
	Implicații potențiale asupra asigurărilor (în funcție de țară)
	Explorarea sentimentelor și înțelegerea
	Suport psihosocial
Consilierea post-testare genetică	Recapitularea punctelor cheie ale sesiunii de pretestare genetica
	Dezvăluirea rezultatelor
	Implicații specifice pentru îngrijirea clinică
	Implicații specifice pentru familie și modul de abordare a rudelor
	Risc de reclasificare, plan de soluționare a statutului de variantă incertă, dacă este cazul
	Explorarea sentimentelor și înțelegerea
	Furnizarea de detalii despre modul în care membrii familiei pot accesa consilierea genetică
	Oferiți informații despre opțiunile de testare genetică reproductivă pentru cei cu diagnostic genetic
	Suport psihosocial

Modified from Ingles et al.[213]

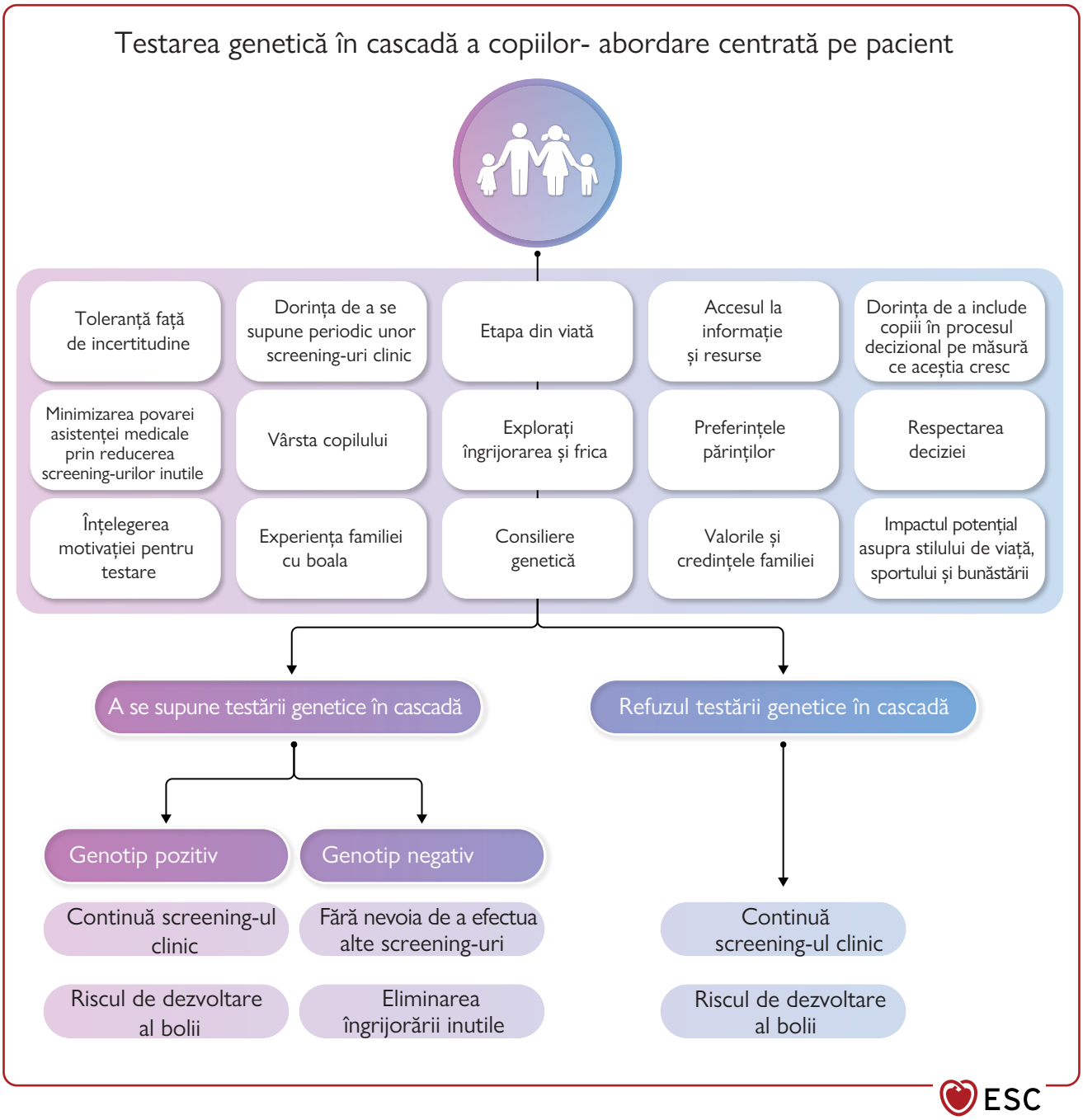

Figura 9. O abordare centrată pe pacient pentru testarea genetică în cascadă a copiilor. Factorii de luat în considerare în sprijinirea familiilor pentru a decide dacă să urmeze sau nu testarea genetică în cascadă la copii.

6.8.3.3 Consiliere genetică pentru testarea în cascadă

Odată ce a fost identificată o variantă P/LP la un pacient index, în urma investigațiilor asupra genelor relevante ale bolii asociate cu fenotipul specific, este posibil să se ofere testarea genetică în cascadă a rudelor de gradul întâi aflate la risc, inclusiv consiliere genetică înainte de testare (a se vedea *Secțiunea 6.8*). Într-un scenariu în care o rudă de gradul întâi a decedat, ar trebui să se ia în considerare și evaluarea rudelor apropiate ale persoanei decedate (adică rudele de gradul doi ale pacientului index). Atribuirea corectă a nivelului de patogenitate a unei variante este crucială pentru testarea genetică în cascadă. Utilizarea necorespunzătoare a testării genetice într-o familie are potențialul de a aduce îngrijorare și teamă nejustificată, precum și potențiale prejudicii legate de interpretarea eronată a variantelor genetice. Prin urmare, variantele ar trebui să fie clasificate de către o echipă multidisciplinară specializată în genetică cardiacă, cu un nivel adecvat de expertiză. Reclasificarea sistematică a variantelor identificate și comunicarea către familii este crucială. Transmiterea informațiilor despre importanța testării clinice și genetice a rudelor la risc se bazează în mod tipic pe înțelegerea informației de către persoana index din familie și transmiterea acesteia rudelor potrivite. Barierele comune în comunicare pot include relații familiale nepotrivite, sentimente de vinovăție în legătură cu transmiterea unei variante mutante către copii, factorii psihosociali precum disstresul și înțelegerea rezultatului.[214,215] Un pacient va comunica adesea selectiv informații genetice rudelor, evaluându-le capacitatea de a înțelege și de a face față informațiilor, perioada lor din viață și statutul lor de risc. Cunoștințele slabe în domeniul sănătății reprezintă o barieră importantă în comunicarea eficientă a informațiilor despre riscul genetic rudelor, subliniind necesitatea resurselor și mecanismelor de sprijin direcționate.[217]

6.8.3.4 Dignosticul genetic pre-natal sau pre-implantare
Testarea genetică prenatală sau pre-implantare poate fi oferită părinților care au avut un copil anterior afectat de o cardiomiopatie moștenită din cauza unei sau mai multor variante patogene, sau cuplurilor în care unul sau ambii parteneri poartă o variantă patogenă (familială) cunoscută. Decizia de a urma testarea genetică prenatală sau pre-implantare ar trebui să ia în considerare o gamă largă de aspecte legate de boală și părinți, inclusiv aspecte culturale, religioase, legale și de disponibilitate.[218] Opțiunile pentru diagnosticul genetic prenatal sau pre-implantare ar trebui discutate ca parte a procesului de consiliere genetică într-un moment potrivit. Dacă se efectuează diagnosticul prenatal, ar trebui să fie realizat suficient de devreme în sarcină pentru a oferi pacientei opțiuni privind continuarea sarcinii sau coordonarea sarcinii, nașterea și îngrijirea neonatală.[219]

Opțiunile pentru diagnosticul genetic prenatal și preimplantațional sunt rezumate în *Tabelul 14*. Cele mai multe opțiuni de testare diagnostică reproductivă sunt pentru sarcini stabilite, cu excepția diagnosticului genetic preimplantațional care permite implantarea selectivă a embrionilor neafectați.

Tabelul 14 Opțiunile diagnostice și implicațiile prenatale și pre-implantare

Prelevarea de vilozități coriale	• Prelevare transcervicală sau transabdominală a placentei între săptămânile 10 și 14 de gestație. Rata pierderii fetale asociată procedurii este de aproximativ 0,2%. [220] • Se efectuează la o vârstă gestațională timpurie; timp scurt de procesare a testelor. Top of Form
Amniocenteza	• Prelevarea directă a lichidului amniotic se efectuează după săptămâna a 15-a de gestație. Rata pierderii fetale este de aproximativ 0,1%.[220]
Teste prenatale non-invazive	• Efectuat pentru o singură tulburare genetică • ADN-ul fetal liber izolat din proba de plasmă maternă. • Efectuat în timpul sarcinii timpurii (aproximativ săptămâna a 9-a); riscul de avort spontan nu este crescut. • Nu este larg disponibil (metoda este încă în mare parte în curs de dezvoltare și, prin urmare, nu este ușor de accesat).
Diagnosticul genetic pre-implantare	• Procedura FIV (fertilizare in vitro) cu o rată de succes de 25–30% pentru fiecare transfer de embrion, deși depinde de vârsta și fertilitatea mamei, urmată de biopsie și testare genetică a unei singure celule a embrionului. • Riscurile pentru mamă și copilul rezultat din FIV, cum ar fi nașterea multiplă, nașterea prematură și greutatea redusă la naștere, precum și efectele emoționale asupra celor care urmează procedura. • Disponibilitatea și metodele diferă în funcție de țările respective.

FIV- fertilizare in vitro

Recomandări Tabelul 8 Recomandări pentru consilierea și testarea genetică în cardiomiopatii

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Consiliere genetică		
Consilierea genetică, furnizată de un profesionist în domeniul sănătății pregătit corespunzător și incluzând educație genetică pentru informarea procesului decizional și sprijin psihosocial, este recomandată pentru familiile cu o cardiomiopatie moștenită sau suspectată de a fi moștenită, indiferent dacă se ia în considerare testarea genetică.[204,206,208,209,221-224]	I	B
Se recomandă ca testarea genetică pentru cardiomiopatie să fie efectuată având acces la o echipă multidisciplinară, inclusiv la cei cu expertiză în metodologia testării genetice, interpretarea variantelor de secvență și aplicarea clinică a testării genetice, de obicei în cadrul unui serviciu specializat de cardiomiopatie sau într-un model de rețea cu acces la o expertiză echivalentă.[222,224-226]	I	B
Se recomandă consilierea genetică pre și post-testare pentru toți pacienții care urmează testarea genetică pentru cardiomiopatie.[204,208,227-236]	I	B
Dacă testarea diagnostică prenatală este urmărită de către familie, se recomandă să fie efectuată în stadiile timpurii ale sarcinii, pentru a permite luarea deciziilor referitoare la continuarea sau coordonarea sarcinii.	I	C
Ar trebui luată în considerare o discuție despre opțiunile de testare genetică a reproducerii cu un profesionist în domeniul sănătății pregătit corespunzător pentru toate familiile cu un diagnostic genetic.	IIa	C
Pacientul index		
Se recomandă testarea genetică la pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru cardiomiopatie în cazurile în care aceasta permite diagnosticul, prognosticul, stratificarea terapeutică sau managementul de reproducere al pacientului, sau în cazurile în care permite evaluarea genetică în cascada a rudelor care altfel ar fi incluse în supravegherea pe termen lung.[227-231,237,238]	I	B
Se recomandă testarea genetică pentru un individ decedat identificat să fii avut cardiomiopatie la autopsie dacă un diagnostic genetic ar facilita gestionarea rudelor supraviețuitoare.[239-243]	I	C
Testarea genetică poate fi luată în considerare la pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru cardiomiopatie atunci când va aduce un beneficiu net pacientului, având în vedere impactul psihologic și preferințele acestuia, chiar dacă nu permite diagnosticul, prognosticul sau stratificarea terapeutică, sau screeningul genetic în cascadă al rudelor lor.	IIb	C
Testarea genetică la pacienții cu un fenotip la limită care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru o cardiomiopatie poate fi luată în considerare doar după o evaluare detaliată de către echipele de specialiști.	IIb	C
Membrii familiei		
Se recomandă testarea genetică în cascadă, cu consiliere pre și post-testare, oferită rudelor adulte care sunt la risc dacă s-a stabilit un diagnostic genetic concludent (adică o variantă patogenă/posibil patogenă) la un individ din familie cu cardiomiopatie (începând cu rudele de gradul întâi dacă sunt disponibile, și continuând secvențial).[204,227-232]	I	B

Testarea genetică în cascadă cu consiliere pre și post-testare ar trebui luată în considerare în cazul copiilor aflați la risc, dacă s-a stabilit un diagnostic genetic concludent (adică o variantă patogenă/posibil patogenă) la un individ din familie cu cardiomiopatie (începând cu rudele de gradul întâi, dacă sunt disponibile, și continuând secvențial), luând în considerare cardiomiopatia subiacentă, vârsta așteptată de debut, prezentarea în familie și consecințele clinice/juridice.[233-236,244]	IIa	B
Ar trebui luată în considerare testarea pentru prezența unei variante familiale cu semnificație necunoscută, în mod obișnuit la părinți și/sau rudele afectate, pentru a determina dacă varianta se segregă cu fenotipul de cardiomiopatie, dacă acest lucru ar putea permite interpretarea cu încredere a variantei.	IIa	C
Testarea genetică diagnostică nu este recomandată la un membru al familiei cu un fenotip negativ în absența unui diagnostic genetic concludent (adică o variantă patogenă/posibil patogenă) în familie.	III	C

P/LP- patogen/posibil patogen
[a]Clasă de recomandare
[b]Nivel de evidență

6.9. Abordarea diagnostică pentru pacienții pediatrici

Tradițional, cardiomiopatiile la copii au fost considerate entități distincte față de cardiomiopatiile adolescenților și adulților, având etiologii, evoluție naturală și management diferite. Cu toate că sunt mult mai rare decât în cazul adulților, datele contemporane au arătat că, dincolo de primul an de viață, în majoritatea cazurilor, cardiomiopatiile pediatrice reprezintă o parte din spectrul acelorași boli observate la adolescenți și adulți.[245] Dat fiind caracterul lor rar, datele privind managementul clinic și rezultatele sunt mai limitate decât în cazul adulților, dar datele provenite din studii populationale ample sau din cohorte internaționale au furnizat informații importante despre prezentarea clinică, evoluția naturală și rezultatele cardiomiopatiilor la copii.[245] Cardiomiopatiile cu debut în copilărie reprezintă adesea două extreme opuse ale spectrului bolilor muschiului inimii: (i) boală severă, cu debut precoce, progres rapid al bolii și prognostic slab, în concordanță cu prezentările cele mai severe la adulți; sau (ii) expresie fenotipică timpurie a fenotipurilor de cardiomiopatie adultă, identificate din ce în ce mai mult ca rezultat al screening-ului familial. Din acest motiv, Grupul de Lucru subliniază principiul de a considera cardiomiopatiile în toate grupele de vârstă ca entități ale unei singure boli, cu recomandări aplicabile populațiilor pediatrice și adulte pe parcursul acestei directive, acceptând că baza de dovezi pentru multe dintre recomandări este semnificativ mai limitată pentru copii. În cazul în care există diferențe legate de vârstă, acestea sunt evidențiate în mod specific.

Abordarea generală a cardiomiopatiilor în populația pediatrică și adultă se bazează pe vârsta debutului, prezentarea clinică și fenotipul cardiac și sistemic.[246] Atunci când este suspectată o boală sindromică sau metabolică, este recomandată o abordare pas cu pas care să ia în considerare vârsta debutului, consanguinitatea și istoricul familial, implicarea cardiacă și sistemică, ECG-ul și imagistica, precum și evaluarea de laborator pentru a defini fenotipul, etiologia și managementul adaptat.[247] La fel ca la adulți, prezentarea clinică variază de la absența simptomelor la moartea subită cardiacă ca prima și unică manifestare.[35,81,248249]

6.9.1 Cardiomiopatie cu debut în perioada de sugar și în copilăria precoce

În contrast, etiologia, evoluția naturală și rezultatele cardiomiopatiilor cu debut în perioada de sugari (sub 1 an) pot fi semnificativ diferite față de cele observate la copiii mai mari, adolescenți și adulți.

În cardiomiopatiile cu debut în perioada de sugari și la vârste fragede, prezentarea clinică, fenotipul cardiac și etiologia sunt principalele determinante ale managementului. De obicei, debutul clinic sever al cardiomiopatiilor infantile este gestionat în unitățile de terapie intensivă sau subintensivă de către neonatologi și cardiologi pediatrii, pentru probleme precum dificultăți respiratorii și/sau acidoză metabolică, și/sau hipoglicemie, și/sau hipotonie.[247,250-252] O abordare clinică cuprinzătoare, care ia în considerare atât fenotipul cardiac, cât și pe cel sistemic (consangvinitate; dismorfisme sau anomalii scheletice; retard mintal; hipotonie și slăbiciune musculară; hipoglicemie cu sau fără acidoză metabolică; creșterea CK și a transaminazelor; prezența corpurilor cetonici în urină, aciduria organică, profilurile acilcarnitinelor și acizilor grași liberi; și metabolismul calciului și al vitaminei D), și care implică o echipă multidisciplinară (genetician și experți în boli metabolice și neurologice), este obligatorie pentru a ghida managementul atunci când sunt prezente boli reversibile sau specifice (*Figura 10*).

La sugarii cu cardiomiopatie hipertrofică, după excluderea cauzelor reversibile (diabetul matern, [253]sindromul geamăn–geamăn, utilizarea de corticosteroizi[254,255]), este important să se definească, alături de tiparul hipertrofiei (asimetric, concentric, biventricular), prezența obstrucției tractului de ejecție al ventriculului stâng (LVOTO), disfuncția diastolică și/sau sistolică[1,256] și implicarea ventriculului drept. Boala sarcomerică cu debut precoce (inclusiv variantele duble/compuse) ar trebui excluse chiar și în absența unui istoric familial pentru cardiomiopatie hipertrofică și moarte subită cardiacă; acești sugari prezintă simptome severe de insuficiență cardiacă, iar supraviețuirea dincolo de primul an de viață este neobișnuită.[257]

În contrast, prezentarea clinică cu insuficiență cardiacă este rară la sugarii cu boală sarcomerică heterozigotă în comparație cu malformațiile sau tulburările metabolice, la care ratele de supraviețuire sunt <90% și <70% la 1 an.[248,258,259] La sugarii cu cardiomiopatie hipertrofică, în prezența obstrucției tractului de ejecție biventricular și a ≥1 semn de alarmă pentru un sindrom neurocardiofaciocutanat (dismorfisme, anomalii cutanate, anomalii scheletice etc.), trebuie să se suspecteze puternic un diagnostic de RASopatii.[260-263] Obstrucția severă a tractului de ejecție al ventriculului stâng în cardiomiopatia hipertrofică legată de RASopatii necesită adesea beta-blocante în doze mari și, în unele cazuri, luarea în considerare a miectomiei septale.[264-267]

La sugarii cu cardiomiopatie hipertrofică, hipertrofie biventriculară, care adesea se prezintă cu semne de insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică, și ≥1 semn de alarmă pentru boală metabolică (hipotonie musculară, creștere a CK-ului și a transaminazelor, consangvinitate), este obligatoriu să se excludă erorile congenitale ale metabolismului, inclusiv glicogenoza tip II (boala Pompe), defectele de

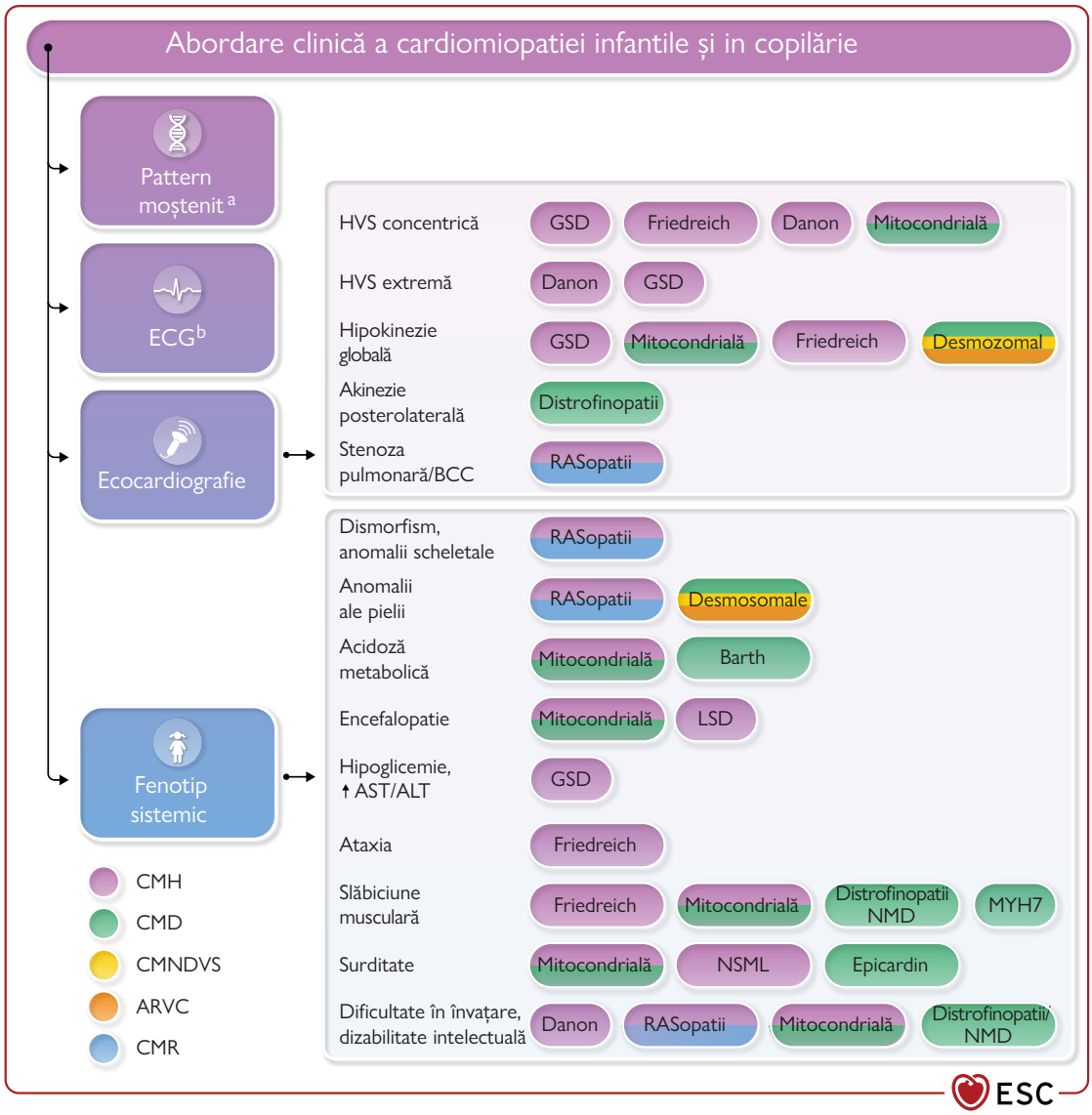

Figura 10 Abordare clinică a cardiomiopatiei infantile și in copilărie. ALT, alanină aminotransferază; ARVC, cardiomiopatie aritmiogenică a ventriculului drept; AST, aspartat transaminază; BCC, boală cardiacă congenitală; CMD, cardiomiopatie dilatativă; ECG, electrocardiogramă; GSD, tulburare de stocare a glicogenului; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; LSD, boală de stocare lizozomală; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; MYH7, lanț greu de miozină 7; CMNDVS, cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng; NSML, sindrom Noonan cu multiple efelide; CMR, cardiomiopatie restrictivă. a Vezi Tabelul 5. b Vezi Tabelul 7.

oxidare a acizilor grași și tulburările mitocondriale.[268-272] La sugarii cu boala Pompe, terapia de substituție enzimatică (ERT) s-a dovedit că determină reversul hipertrofiei ventriculare stângi.[269,273-275]

La sugarii cu cardiomiopatie dilatativă (CMD), cauzele reversibile (adică rahitismul hipocalcemic dependent de vitamina D) și bolile cardiace congenitale (coarctația de aortă și ALCAPA, care necesită management chirurgical imediat) ar trebui excluse.[249,276,277] De asemenea, miocardita virală ar trebui exclusă prin investigații non-invazive (adica de laborator) și invazive (BEM), în cazuri selectate. [278-279]Tulburările neuromusculare (cardiomiopatiile legate de distrofină și sarcoglican) ar trebui excluse la pacienții care prezintă hipotonie musculară și creștere a CK-ului, iar o abordare multidisciplinară care implică un neurolog și experți în boli metabolice este necesară.[280-282] Atunci când un fenotip de CMD este asociat cu hipertrabeculația ventriculului stâng, ar trebui luate în considerare și alte boli mitocondriale/metabolice, inclusiv sindromul Barth.[283-285]

CMR izolată este rară la sugari, dar un fenotip mixt de CMR/CMH este întâlnit mai frecvent. Cazurile familiale sunt frecvente, în special la pacienții cu un fenotip de CMR/CMH.[286-289] Independent de fenotip, aceasta este în general asociată cu un prognostic slab, cu toate că fenotipul de CMR/CMH are o supraviețuire semnificativ mai bună fără transplant decât CMR izolată.[286]

Cardimiopatia aritmiogenă de ventricul drept (ARVC) și fenotipurile de cardiomiopatie non-dilatativă a ventriculului stâng (CNDVS) sunt foarte rare la sugari și sunt cel mai frecvent forme autozomal recesive asociate cu manifestări cutanate (de exemplu, boala Naxos și sindromul Carvajal),[290-292] cu toate că acest lucru ar putea reflecta o lipsă de screening clinic sistematic pentru aceste condiții în copilăria timpurie. Date recente sugerează că aproximativ 15% dintre pacienții cu ARVC prezintă boală cu debut în copilărie, iar pacienții pediatrici cu ARVC prezintă mai des un fenotip sever și un risc mai mare de moarte subită cardiacă.[293] În mod tot mai frecvent, copiii cu fenotipurile ARVC și CNDVS care se prezintă cu manifestări acute de miocardită sunt recunoscuți.[294-297]

6.10 Principii generale în managementul pacienților cu cardiomiopatii

6.10.1 Evaluarea simptomelor

Anumite persoane cu cardiomiopatie și anomalii structurale subtile rămân asimptomatice și au o speranță de viață normală; altele, însă, pot dezvolta simptome, de obicei la mulți ani de la apariția dovezilor ECG sau imagistice de boală. La bebeluși, semnele și simptomele de insuficiență cardiacă includ tahipneea, alimentația deficitară, transpirația excesivă sau restricția de creștere. Copiii mai mari, adolescenții și adulții acuză fatigabilitate, dispnee, precum și durere toracică, palpitații și sincopă. Deoarece clasificarea NYHA (*New York Heart Association*) nu este aplicabilă copiilor sub vârsta de 5 ani, *Clasificarea Ross a Insuficienței Cardiace* a fost adoptată pentru copiii cu vârsta sub 5 ani, însă nu a fost validată în raport cu rezultatele.[298] Evaluarea sistematică prin ecocardiografie bidimensională (2D) și Doppler, monitorizarea ECG de repaus și ambulatorie și testele de efort sunt de obicei suficiente pentru determinarea celei mai probabile cauze a simptomatologiei. Investigațiile suplimentare [de ex. angioCT coronarian, angiografia coronariană, testul de efort cardio-pulmonar (TECP), studiul electrofiziologic, monitorizarea electrocardiografică pe termen lung] ar trebui luate în considerare pentru a investiga simptome specifice precum durerea toracică, sincopa și palpitațiile conform practicii clinice curente și ghidurilor.[1,4, 69, 299-301] Cateterismul cardiac pentru evaluarea funcției inimii drepte și stângi, a rezistenței arteriale pulmonare și TECP cu măsurarea simultană a gazelor respiratorii nu reprezintă o parte standard a bilanțului, însă sunt recomandate în cazul pacienților sever simptomatici cu disfuncție sistolică și/sau diastolică de VS când există incertitudine asupra presiunilor de umplere sau în cazul pacienților la care se are în vedere transplantul pulmonar sau suportul circulator mecanic.[69]

6.10.2 Managementul insuficienței cardiace

Managementul clinic al insuficienței cardiace a fost descris în *Ghidul ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice* din 2021.[69] În acel document, recomandările sunt în general independente de etiologia insuficienței cardiace și includ terapia medicală curentă, dispozitivele cardiace și dispozitivele de asistare mecanică a VS (LVAD)/transplantul cardiac. Drept urmare, recomandările de tratament trebuie să fie considerate generice și nu specifice diferitelor forme de cardiomiopatii. Tratamentul medicamentos pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (IC-FEr) bazat pe studii clinice randomizate controlate efectuate pe cohorte mari de pacienți, ce include inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)/inhibitorul receptorului angiotensinei și neprilizinei (ARNI), beta-blocantele, antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi (ARM) și inhibitorii co-transportorului de sodiu-glucoză 2 (iSGLT2) ar fi în general aplicabil CMD genetice, cardiomiopatiei non-dilatative a VS (CNDVS) și altor fenotipuri asociate cu disfuncția VS [de ex. CMH în stadiul terminal (end-stage), cardiomiopatia restrictivă (CMR) și cardiomiopatiei aritmogene de ventricul drept (ARVC)]. Terapia de resincronizare cardiacă și transplantul cardiac respectă, de asemenea, indicațiile generale. Recomandările pentru managementul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție prezervată (IC-FEp) ar fi în principal aplicabile CMH non-obstructive, CMR și amiloidozei cardiace. Un update țintit urmează a fi publicat în 2023. [69a]

Răspunsul individual la tratamentul insuficienței cardiace poate să nu fie același, în funcție de diferitele cauze genetice specifice, după cum a fost observat în mai multe studii observaționale. [302, 303] Mai multe aspecte legate de management, aplicabile subtipurilor specifice de cardiomiopatii la adulți și copii și în situații particulare, precum sarcina și genocopiile metabolice rare, se dezvoltă rapid [304] și sunt discutate în secțiunile dedicate formelor specifice de cardiomiopatii (vezi *Secțiunile 7.6 și 8.2.2)*

Amiloidoza cardiacă și anumite forme de CMR merită o atenție specială în ceea ce privește managementul insuficienței cardiace. Controlul hidric și menținerea euvolemiei sunt elemente centrale. Dacă simptomele specifice insuficienței cardiace sunt prezente, diureticele de ansă ar trebui administrate, deși hipotensiunea ortostatică poate determina intoleranță la administrarea acestora, iar depletizarea hidrică excesivă poate agrava simptomatologia, din cauza restricției (de exempli în CMH sau amiloidoză). Rolul beta-blocantelor, al IECA, al blocanților de receptori de angiotensină (BRA) sau al ARNI în tratamentul acestor pacienți nu a fost stabilit, iar aceste clase de medicamente pot să nu fie tolerate din cauza hipotensiunii.[305] În plus, întreruperea acestor medicamente determină frecvent îmbunătățirea simptomelor și ar trebui luată în considerare.

Insuficiența cardiacă cu FEVS >40-50%, îmbunătățită de la IC-FEr sau de la insuficiența cardiacă cu FEVS moderat redusă (IC-FEmr) - (FEVS îmbunătățită[306]) nu este abordată separat în *Ghidul ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice* din 2021, dar este în mod particular importantă pentru CMD genetică, întrucât în cadrul unei proporții substanțiale a acestor pacienți cu IC-FEr sau IC-FE mr va surveni o îmbunătățire a FEVS sub terapia medicală orientată de ghid (GDMT).[69] Pacienții și medicii se confruntă cu dilema continuării indefinite a farmacoterapiei sau întreruperii sale la un moment dat. Studiul TRED-HF (Therapy withdrawal in REcovered Dilated cardiomyopathy-Heart Failure) este singurul studiu clinic randomizat care a evaluat siguranța întreruperii GDMT. Rezultatele au arătat că o proporție mare de pacienți au avut disfuncție de VS sau insuficiență cardiacă recurente, astfel că actual se recomandă precauție în ceea ce privește întreruperea medicației. [307]

6.10.2.1 Terapia medicală de prevenție a insuficienței cardiace la purtătorii genetici asimptomatici/în cadrul expresiei precoce a bolii

Terapia insuficienței cardiace ar trebui să fie orientată conform *Ghidului ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice* din 2021 pentru IC-FER, IC-FEMR și IC-FEP la pacienții cu cardiomiopatii și simptome de insuficiență cardiacă. [69, 69a] Dovezile în ceea ce privește recomandările de tratament pentru disfuncția asimptomatică de VS sunt puține, ceea ce reprezintă o provocare pentru cardiomiopatiile genetice, unde o proporție semnificativă de pacienți este tânără, cu simptomatologie minimă sau fără simptome și unde pacienții asimptomatici sunt diagnosticați prin screening-ul în cascadă. Deoarece s-a dovedit că terapia specifică insuficienței cardiace influențează remodelarea VS la pacienții simptomatici cu disfuncție de VS, terapia de linie I a insuficienței cardiace poate

fi considerată la pacienții cu forme precoce de CMD/cardiomiopatie non-dilatativă de VS pentru prevenția progresiei dilatării și disfuncției VS (ex. IECA, BRA, beta-blocante, ARM, Clasa IIb, nivel de evidență C). Biomarkerii pot ajuta la identificarea pacientilor pre-simptomatici ce ar putea beneficia de inițierea precoce a terapiei cu antagoniști neuro-hormonali.[308] Efectul medicației specifice insuficienței cardiace pentru prevenția progresiei către boala manifestă la purtătorii genetici de variante care cauzează CMD/CNDVS nu este actual stabilit. Un studiu placebo controlat (EARLY-Gene trial) este în curs de desfășurare pentru a testa utilitatea candesartan în prevenția disfuncției/dilatării de VS în acest scenariu (EudraCT: 2021-004577-30).

Managementul pacienților asimptomatici cu diagnosticul de CMH, cardiomiopatie aritmogenă și CMR ar trebui stabilit individual, deoarece nu a fost demonstrat faptul că medicația afectează expresia bolii.

Nu există dovezi care să susțină utilizarea agenților farmacologici actuali pentru prevenția apariției bolii la purtătorii neafectați. Sunt necesare studii controlate randomizate pentru a evalua utilitatea noilor agenți farmacologici în acest scenariu.[309]

Terapia specifică insuficienței cardiace este administrată copiilor cu cardiomiopatii, extrapolând dovezile de la adulți la copii sau bazat pe un număr limitat de studii clinice.[310] Medicația utilizată de rutină în cazul copiilor cu disfuncție de VS este reprezentată de IECA, beta-blocante, diuretice și antagoniștii de aldosteron. BRA sunt o alternativă pentru IECA. Primele rezultate ale studiului multicentric randomizat controlat PANORAMA-HF Trial și ulterior aprobarea de către FDA (Food and Drug Administration) a utilizării ARNI la copii a deschis calea acestei noi clase terapeutice pentru a fi utilizată la pacienții pediatrici cu insuficiență cardiacă simptomatică și disfuncție sistolică a ventriculului sistemic cu vârsta de peste un an. Dozele recomandate pentru copiii sub această vârstă nu sunt actual stabilite[311], însă pentru copiii cu greutatea sub 40 de kg, o doză de inițiere de 1.6 mg/kg titrată până la doza maximă de 3,1 mg/kg a fost propusă.[312] Nu există actual niciun studiu clinic sau date legate de eficacitatea inhibitorilor de SGLT2 la copii.

6.10.2.2 Transplantul cardiac

Transplantul cardiac ortotopic trebuie luat în considerare la pacienții cu simptome moderate-severe refractare la terapia farmacologică (clasa funcțională NYHA III-IV) ce îndeplinesc criteriile standard de eligibilitate (vezi *Ghidul ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice* din 2021).[69] Acesta poate include și pacienții cu CMR și CMH cu FEVS normală, dar cu simptome severe refractare la terapia farmacologică (clasa funcțională NYHA III-IV) cauzate de disfuncția diastolică.[313-316] În cazul pacienților cu aritmii ventriculare refractare ce nu pot fi atribuite exclusiv unei decompensări acute în contextul insuficienței cardiace în stadiu terminal, o evaluare extensivă a tuturor potențialelor opțiuni terapeutice (ex. farmacoterapie; ablația tahicardiei ventriculare (TV), incluzând accesul epicardic dacă este indicat și fezabil; denervarea simpatică cardiacă la pacienții cu furtună electrică/ TV polimorfă refractară sau TV monomorfă rapidă) ar trebui efectuată înaintea recomandării transplantului cardiac (vezi Secțiunea 6.10.4).

Tabel de recomandări 9 - Recomandări legate de transplantul cardiac la pacienții cu cardiomiopatii

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Transplantul cardiac ortotopic este recomandat pacienților eligibili cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă avansată (clasa NYHA III-IV) sau cu aritmii ventriculare refractare la medicație/terapia invazivă/ terapia prin dispozitive și care nu prezintă contraindicații absolute[317-319]	I	C

NYHA, New York Heart Association
[a]Clasa de recomandare
[b]Nivelul de evidență

6.10.2.3 Dispozitivele de asistare ventriculară stângă

Întrucât există un număr tot mai mare de pacienți cu insuficiență cardiacă în stadiul terminal iar disponibilitatea donatorilor de organe rămâne limitată, suportul circulator mecanic (SCM) prin dispozitivul de asistare ventriculară stângă (LVAD) sau prin dispozitivul de asistare biventriculară sunt din ce în ce mai utilizate ca punte către transplant. SCM pe termen lung ar trebui, de asemenea, considerat ca terapie de destinație la pacienții cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă avansată în ciuda terapiei medicale optime și care nu sunt eligibili pentru transplant.[69]

Tabel de recomandări 10 – Recomandări legate de terapia prin dispozitive de asistare ventriculară stângă la pacienții cu cardiomiopatii

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Suportul circulator mecanic ar trebui considerat în cazul pacienților selectați cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă avansată (clasa NYHA III-IV) în ciuda terapiei farmacologice optime și a terapiei prin dispozitive, care sunt de altfel eligibili pentru transplantul cardiac, în vederea îmbunătățirii simptomelor și a reducerii riscului de spitalizare pentru insuficiența cardiacă datorat insuficienței cardiace în agravare și pentru a reduce decesul prematur în timpul așteptării transplantului cardiac. [317-319]	IIa	B
Suportul circulator mecanic ar trebui considerat la pacienții selectați cu cardiomiopatie și insfucientă cardiacă avansată (clasa NYHA III-IV) în ciuda terapiei farmacologice optime și a terapiei prin dispozitive, care nu sunt eligibili pentru transplantul cardiac sau pentru alte opțiuni chirurgicale și care nu au disfuncție ventriculară dreaptă severă, pentru a reduce riscul de deces și pentru îmbunătățirea simptomelor. [321, 325-330]	IIa	B

NYHA, New York Heart Association
[a]Clasa de recomandare
[b]Nivelul de evidență

6.10.3 Managementul aritmiilor atriale

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie întâlnită în toate subtipurile de cardiomiopatii și este asociată cu un risc crescut de evenimente cardioembolice, insuficiență cardiacă și deces.[331-333] Datele de la 3208 de pacienți adulți din cadrul registrului de cardiomiopatii EURObservational Research Programme (EORP) au arătat o prevalență a fibrilației atriale de 28,2% la momentul inițial și de 31,1 % în timpul perioadei de urmărire[331-333], deși aceasta a fost diferită în funcție de tipul de cardiomiopatie (a se vedea

Tabelul 15). În ansamblu, incidența anuală a fibrilației atriale în cadrul acestui registru a fost de 3%.[332,333] La pacienții cu cardiomiopatii, prezența fibrilației atriale este asociată cu simptome mai severe, cu o prevalență crescută a factorilor de risc cardiovascular și a comorbidităților și cu o incidență crescută a accidentelor vasculare cerebrale și a decesului (de orice cauză precum și din cauza insuficienței cardiace).[332, 334-336]

Atât *Ghidul ESC pentru diagnosticul și managementul fibrilației atriale* din 2020, cât și *Ghidul ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice* din 2021 recomandă o abordare integrată și structurată pentru facilitarea managementului conform ghidurilor. S-a demonstrat că abordarea *Atrial Fibrillation Better Care* (ABC) reduce riscul de accident vascular cerebral (AVC) și embolie sistemică, infarct miocardic și mortalitatea în populația generală.[337-361] Deși această abordare nu a fost evaluată în cazul pacienților cu cardiomiopatii, insuficiența cardiacă a fost prezentă în aproximativ 20% din populația acestui studiu și, unde a fost specificat, cardiomiopatia în aproximativ 5,5-6,5% din cazuri. Studiul RACE 3, ce combină componentele căii ABC într-o îngijire structurată, a rezultat în reducerea încărcăturii fibrilației atriale și la un control mai bun al ritmului în rândul celor 245 de pacienți cu fibrilație atrială persistentă precoce și insuficiență cardiacă stabilă (119 pacienți randomizați pentru a primi medicația țintită și 126 pentru a primi medicația convențională).[347] Studiul *mobile Atrial Fibrillation App Trial* (mAFA-II), ce a inclus 714 pacienți cu insuficiență cardiacă (21,5%), 54 cu CMH (1,6%) și 105 cu CMD (3,2%) a arătat superioritatea îngrijirii integrate sprijinită de tehnologia mobilă în ceea ce privește efectul compozit reprezentat de „accidentul vascular cerevral ischemic/trombembolismul sistemic/decesul și respitalizarea" (1,9% vs 6%, risc relativ [RR] 0,39; 95% interval de încredere [IC], 0,22 - 0,67; p<0,001) și de ratele de respitalizare (1,2% vs 4,5%; RR 0,32; IC 95%, 0,17-0,60; P<0,001).[361] Aderența la tehnologia de sănătate mobilă dincolo de 1 an a fost bună și a fost asociată cu o reducere a rezultatelor clinice adverse.[362]

6.10.3.1 Anticoagularea

Riscul trombo-embolic variază în cadrul diferitelor fenotipuri de cardiomiopatii (vezi *Secțiunea 7*).[332,363-367] Amiloidoza cardiacă, CMH și CMR[368] sunt în mod particular asociate cu un risc crescut de AVC.[332,365,369, 70] Registrul EORP a indicat un prognostic mai prost în rândul populației cu cardioimiopatie și fibrilație atrială concomitentă, cu o incidență anuală a AVC/atacului ischemic tranzitor (AIT) de aproximativ 3 ori mai mare în rândul grupului cu cardiomiopatie și fibrilație atrială.[332,334] Prin urmare, este esențial a se lua în considerare anticoagularea la pacienții cu orice tip de fibrilație atrială sau flutter atrial.

În mod important, pacienții cu cardiomiopatie și fibrilație atrială prezintă mai mulți factori de risc pentru evenimente cardio-embolice, precum vârsta înaintată, clasa NYHA mai avansată și un istoric mai frecvent de AVC/AIT, HTA și diabet zaharat, printre altele.[332,333] Scorul CHA_2DS_2-VASc [insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție de VS, hipertensiune, vârsta ≥ 75 de ani (2 puncte), diabetul, accidentul vascular (2 puncte), boala vasculară, vârsta între 65 și 74 de ani, sexul (feminin)] nu a fost testat în mod specific la pacienții cu cardiomiopatii[369], iar dovezile retrospective sugerează că ar putea avea performanțe suboptime în predicția accidentului vascular la pacienții cu CMH și amiloidoză ATTR.[334, 369, 371-374] Din acest motiv, deși nu există studii clinice randomizate care să evalueze rolul anticoagulării la pacienții cu CMH, având în vedere incidența crescută a accidentelor vasculare, anticoagularea profilactică este recomandată la toți pacienții cu CMH și fibrilație atrială.[334,371,372,374] O recomandare similară se aplică și pacienților cu fibrilație atrială și CMR sau amiloidoză cardiacă.[375] La pacienții cu CMD, CNDVS sau ARVC și fibrilație atrială, anticoagularea orală cronică ar trebui luată în considerare în mod individual, luând în considerare și scorul CHA_2DS_2-VASc, după cum a fost propus în *Ghidul ESC pentru diagnosticul și managementul fibrilației atriale* din 2020.[336] Fibrilația atrială este întâlnită rar în rândul copiilor cu cardiomiopatii genetice și nu există date disponibile în ceea ce privește utilitatea CHA_2DS_2-VASc sau a altor scoruri de stratificare a riscului, nici asupra riscului sau beneficiilor prescrierii anticoagulării orale. Nu există date referitoare la anticoagularea profilactică pe termen lung la copiii cu CMD în ritm sinusal.

În populația generală, anticoagulantele orale directe (DOAC) sunt de preferat în prevenția evenimentelor trombo-embolice la pacienții cu fibrilație atrială în absența stenozei mitrale severe și/sau protezelor valvulare metalice, deoarece prezintă eficacitate similară anticoagulantelor anti-vitaminice K (AVK), cu un risc de sângerare intracraniana mai mic.[376] Nu există date randomizate care să compare DOAC cu AVK la pacienții cu cardiomiopatii, deși datele sugerează că pot fi utilizate într-o manieră similară cu populația generală.[373,374,377-380]

6.10.3.2 Controlul frecvenței cardiace

Controlul frecvenței cardiace ar trebui luat în considerare la orice pacient cu cardiomiopatie ce se prezintă cu fibrilație atrială.[336] Un control strict al frecvenței (frecvența cardiacă de repaus sub 80 de bătăi pe minut (bpm) și frecvența cardiacă în timpul efortului moderat sub 110 bpm) nu a arătat beneficii comparativ cu un control mai permisiv al frecvenței (frecvența cardiacă de repaus sub 110 bpm) în RACE II[381] și într-o analiză combinată a RACE II și AFFIRM.[382] Totuși, doar 8-12% dintre pacienți au avut istoric de cardiomiopatie (fără specificarea tipului) în studiul RACE II și doar 10% dintre pacienții din RACE II și 17% din cei din cadrul analizei combinate au avut istoric de spitalizare pentru insuficiența cardiacă sau s-au încadrat în clasa funcțională NYHA II, respectiv III.[381,382] Nu există date disponibile pentru diferitele subtipuri de cardiomiopatii, dar studii observaționale au sugerat că frecvențele cardiace mai înalte sunt asociate cu un prognostic mai prost la pacienții cu insuficiență cardiacă.[383,384] Astfel, *Ghidul ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice* din 2021 consideră un control mai permisiv ca fiind acceptabil în abordarea inițială, însă cu țintirea unei frecvențe cardiace mai mici în cazul persistenței simptomelor sau în cazul suspicionării unei disfuncții cardiace induse de tahicardie asociate.[69]

Există foarte puține date disponibile cu privire la alegerea tratamentului farmacologic de control al frecvenței la pacienții cu cardiomiopatii. Beta-blocantele sunt de preferat la pacienții cu cardiomiopatii, având în vedere eficacitatea lor de mult stabilită în prezența disfuncției VS.[385, 386] Digoxinul este o alternativă, în mod special la pacienții cu contraindicație sau intoleranță la beta-blocante, în rândul pacienților cu fibrilație atrială și simptomatologie de insuficiență cardiacă (studiul RATE-AF) nefiind demonstrată

Tabel 15 Povara fibrilației atriale și managementul acesteia în cardiomiopatii

Patologia	Epidemiologia fibrilației atriale		Managementul fibrilației atriale			
	Prevalența	Incidența anuală	Anticoagularea	Managementul frecvenței pe termen lung	Managementul ritmului pe termen lung	
CMH	17-39% [331-334,365,413,421-428]	2,8-4,8%[332,333,365]	Întotdeauna (în absența contraindicațiilor)[371,42≥9]	Beta-blocante (de preferat) Verapamil sau diltiazem (doar când FEVS este prezervată) Digoxin Ablație NAV+CRT sau pacing fiziologic[338-390]	Controlul ritmului este de preferat	
					Amiodaronă, dofetilidă, disopiramidă, sotalol[a], dronedaronă [b]	Ablație[397,412,415,416,,418,430-435]
CMD	25-49%[331-333, 426, 436, 437] În funcție de LMNA[438-441]	3,8-5,5%[332,333]	În funcție de riscul cardioembolic (întotdeauna dacă există IC sau FEVS redusă)[c]	Beta-blocante (de preferat) Digoxin Ablația NAV+CRT sau pacing fiziologic[338-390]	Controlul ritmului este de preferat în cazul prezenței simptomelor și/sau a IC sau a disfuncției de VS	
					Amiodaronă, sotalol[a]	Ablație
CNDVS	39,2-43,1%[442-444]	4,4-12%[d442,444, 445]	În funcție de riscul cardioembolic (întotdeauna dacă există IC sau FEVS redusă)[c]	Beta-blocante (de preferat) Digoxin Verapamil sau diltiazem (doar când FEVS≥40%) Ablație NAV+CRT sau pacing fiziologic[338-390]	Controlul ritmului este de preferat în cazul prezenței simptomelor și/sau a IC sau a disfuncției de VS	
					Flecainidă[e], amiodaronă sau sotalol[a]	Ablație[446]
ARVC	9-30%[331-333, 437,447-451]	21-28%[332,333]	În funcție de riscul cardioembolic (întotdeauna dacă există IC sau FEVS redusă)[c]	Beta-blocante (de preferat) Verapamil sau diltiazem (doar când FEVS≥40%) Ablație NAV+CRT sau pacing fiziologic[338-390]	Controlul ritmului este de preferat în cazul prezenței simptomelor și/sau a IC sau a disfuncției de VS	
					Flecainidă[e] (asociată cu beta-blocante) Amiodaronă, sotalol[a]	Ablație
CMR	45-51%[331,333]	4,5-10,3%[332,333]	Întotdeauna (în absența contraindicațiilor)	Beta-blocante (de preferat) Digoxin[f] Verapamil sau diltiazem (doar când FEVS≥40%) Ablație NAV+CRT sau pacing fiziologic[338-390]	Controlul ritmului este de preferat	
					Amiodaronă	Fără date

CMH, cardiomiopatie hipertrofică; CMD, cardiomiopatie dilatativă; CNDVS, cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng; ARVC, cardiomiopatie aritmogenă; CMR, cardiomiopatia restrictivă; NAV, nodul atrio-ventricular; CRT, terapia de resincronizare cardiacă; VS, ventricul stâng; FEVS, fracție de ejecție a ventriculului stâng

[a]De folosit cu precauție, dovezile sugerând că este asociat cu creșterea mortalității de toate cauzele.[452]

[b]Dronedarona nu este contraindicată în hipertrofia VS, însă nu are suficiente studii în CMH.

[C]CMD asociată cu mutația LMNA: risc crescut de accident vascular cerebral (8-22%).[368, 440]

[d] Extrapolată din studiile ce raportează incidența și prevalența fibrilației atriale în IC-FEr.

[e]Contraindicată la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau cu FEVS redusă. Nu ar trebui utilizată la pacienții cu un ClCr< 35 ml/min/1,73m^2 și patologie hepatică semnificativă. Trebuie oprită în cazul creșterii duratei complexului QRS cu > 25% din durata inițială și la pacienții cu bloc de ramură stângă sau orice altă tulburare de conducere cu durata QRS >120 msec. Precauție în cazul tulburărilor de conducere sinoatriale/atrioventriculare.

[f]În amiloidoza cardiacă, beta-blocantele în doză mică iar digoxinul cu precauție. [453,454] Blocantele de calciu non-dihidropiridinice pot afecta disfuncția sistolică a VS și insuficiența cardiacă. [455]

nicio diferență în ceea ce privește calitatea vieții (QoL) la 6 luni comparativ cu bisoprolul.[387] Când se administrează digoxin, o monitorizare atentă a nivelurilor plasmatice este necesară, studiile oservaționale sugerând o mortalitate mai mare la pacienții cu fibrilație atrială, indiferent de prezența insuficienței cardiace; riscul de deces este legat de nivelul digoxinemiei, fiind cel mai mare la pacienții cu o concentrație plasmatică ≥ 1,2 ng/ml. Dimpotrivă, o mortalitate mai mică sub terapie beta-blocantă a fost observată în rândul pacienților cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă concomitentă. Blocantele de calciu non-dihidropiridinice (verapamil sau diltiazem) pot fi utilizate doar la pacienții cu FEVS ≥40%.[336]

Ablația nodului atrio-ventricular este, de asemenea, o alternativă la pacienții cu un control slab al frecvenței ventriculare în ciuda terapiei medicamentoase, neeligibili pentru controlul ritmului prin intermediul ablației prin cateter sau la pacienții cu stimulare biventriculară.[336] La pacienții cu fibrilație atrială persistentă simptomatică (peste 6 luni), neeligibili pentru ablația fibrilației atriale sau la care ablația fibrilației a eșuat, cu complex QRS îngust și cel puțin o internare pentru insuficiență cardiacă, ablația nodului atrioventricular în asociere cu terapia de resincronizare cardiacă (CRT) a fost demonstrată ca fiind superioară controlului frecvenței cu terapia farmacologică, reducând riscul compozit de deces sau spitalizare cauzate de insuficiența cardiacă sau agravarea insuficienței cardiace[388] și mortalitatea de toate cauzele[389], indiferent de fracția de ejecție de bază (APAF-CRT Trial). Rămâne de studiat dacă stimularea sistemului de conducere este o alternativă mai bună față de CRT, existând doar un studiu mic încrucișat (ALTERNATIVE-AF) care compară stimularea hisiană (HBP) cu stimularea biventriculară la 50 de pacienți cu FEVS≤ 40% și fibrilație atrială persistentă ce au fost supuși ablației nodului atrio-ventricular.[390] În acest studiu, ambele brațe au suferit o îmbunătățire semnificative a FEVS la 9 luni cu o superioritate ușoară, dar semnificativă statistic a HBP.[69,336]

6.10.3.3 Controlul ritmului cardiac

Fibrilația atrială poate determina decompensarea hemodinamică și clinică prin scurtarea timpului de umplere diastolică datorat frecvențelor cardiace rapide și prin dependența umplerii VS de contracția atrială. Astfel, menținerea ritmului sinusal este de preferat, în special în prezența simptomelor.

În ceea ce privește terapia farmacologică pe termen lung,[336]antiaritmicele au demonstrat succes limitat în menținerea ritmului sinusal pe termen lung, atât în cadrul populației generale, cât și în cadrul pacienților cu cardiomiopatii,[391-393] cu rate crescute de întrerupere a acestora din cauza intoleranței, și, cel mai important, fiind asociate cu efecte adverse multiple, inclusiv efecte proaritmice și extracardiace și, în anumite cazuri (sotalolul și antiaritmicele de clasă IA, precum chinidina și disopiramida), creșterea mortalității.[394] Drept consecință, se recomandă precauție în utilizarea medicației antiaritmice în cadrul acestei populații. Date referitoare la tratamentul antiaritmic în cadrul managementului specific al fibrilației atriale în cardiomiopatiile genetice, exceptând CMH, sunt puține. Este important de menționat potențialul proaritmic al antiartimicelor de clasă IA, în special în prezența bolii cardiace structurale semnificative; astfel, utilizarea acestora necesită prudență. Tratamentul medicamentos antiaritmic a fost în principal limitat la amiodaronă și sotalol, neexistând suficiente date referitoare la alte antiaritmice precum dofetilida și dronedarona. În mod important, sotalolul nu ar trebui utilizat la pacienții cu IC-FEr, hipertrofie VS semnificativă, interval QT prelungit, hipopotasemie sau clearance al creatininei sub 30 ml/min. De asemenea, dronedarona ar trebui evitată la pacienții cu istoric de decompensare recentă a IC sau fibrilație atrială permanentă, deoarece a fost demonstrat că crește mortalitatea.[395,396]

Ablația prin cateter a fibrilației atriale este o alternativă superioară și sigură terapiei antiaritmice pentru menținerea ritmului sinusal, reducerea simptomelor asociate fibrilației atriale și îmbunătățirea calității vieții, putând fi considerată drept alternativă la terapia antiartimică în orice tip și context de fibrilație atrială.[336, 397] La pacienții cu fibrilație atrială si FEVS normală, nu a fost demonstrat că ablația prin cateter a redus mortalitatea sau AVC. În cazul pacienților selectați cu IC-FEr, ablația a fost asociată cu o reducere a mortalității de toate cauzele și a spitalizărilor și ar trebui considerată drept prima opțiune de tratament. Studiul *Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention* (EAST-AF-NET 4) a randomizat 2789 de pacienți cu fibrilație atrială recentă ce asociază comorbidități cardiovasculare la o strategie de control al ritmului precoce sau la tratamentul obișnuit (28,6% cu insuficiență cardiacă).[402] Studiul a fost întrerupt prematur după o perioadă de urmărire medie de 5,1 ani din cauza apariției mai reduse a outcome-ului primar reprezentat de deces, AVC, spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace sau sindrom coronarian acut la pacienții din grupul de control precoce al ritmului față de cei repartizați spre a primi terapia obișnuită. O analiză pre-specificată a evaluat efectele la pacienții cu insuficiență cardiacă, demonstrând efectele terapiei precoce de control al ritmului la acest subgrup de pacienți,[403] constatări ce se coroborează cu cele din studiul CABANA.[400] La pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă, mai multe studii clinice randomizate au arătat rezultate îmbunătățite în urma ablației prin cateter comparativ cu terapia medicală.[399-401,404-409]

Anumite studii observaționale efectuate la pacienții cu IC-FEp au arătat, de asemenea, rezultate superioare în ceea ce privește perioada de timp petrecută fără fibrilație atrială și mortalitatea de toate cauzele,[401] însă sunt necesare studii clinice randomizate adecvate.

Rolul ablației fibrilației atriale prin cateter la pacienții cu cardiomiopatii a fost raportat în mai multe registre, în special la pacienții cu CMH.[397,411-420] În general, menținerea ritmului sinusal este realizată în până la două treimi din pacienți, deși repetarea procedurii sau continuarea medicației antiaritmice sunt deseori necesare.[397,411,415-419] Pacienții cu cardiomiopatii pot avea un risc crescut de recurență a fibrilației atriale, în special în prezența remodelării sau dilatării atriale.[397]

6.10.3.5 Managementul comorbidităților și al factorilor de risc

Factorii de risc cardiovascular și comorbiditățile sunt de asemenea mai frecvent întâlnite la pacienții cu cardiomiopatii și fibrilație atrială. Printre aceștia se numără fumatul, consumul de alcool, hipertensiunea, diabet zaharat tip II, hiperlipidemia, insuficiența renală, bronhopneumopatia obstructivă cronică, boala cardiacă valvulară sau ischemică și anemia.[322,334] În plus, acești acienți au un indice de masă corporală mai mare și raportează activitate fizică mai scăzută

în comparație cu cei fără fibrilație atrială. Aceste comorbidități și factori de risc sunt asociate cu riscul de a dezvolta fibrilație atrială și complicațiile sale și, astfel, ar trebui identificate și manageriate corespunzător pentru a preveni progresia fibrilației atriale și apariția efectelor adverse.[336]

Tabel de recomandări 11 - Recomandări pentru managementul fibrilației atriale și flutterului atrial la pacienții cu cardiomiopatii

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Anticoagularea		
Anticoagularea orală în vederea reducerii riscului de accident vascular cerebral și evenimente trombo-embolice este recomandată la toți pacienții cu CMH sau amiloidoză cardiacă și fibrilație atrială sau flutter atrial (în absența contraindicațiilor).[332,365,369,371,373,378,413, 427,428,456-464]	I	B
Anticoagularea orală în vederea reducerii riscului de accident vascular cerebral și evenimente trombo-embolice este recomandată la pacienții cu CMD, CNDVS sau ARVC și fibrilație atrială sau flutter atrial cu un scor CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 (bărbați) sau ≥ 3 (femei).[465-469]	I	B
Anticoagularea orală în vederea reducerii riscului de accident vascular cerebral și evenimente trombo-embolice ar trebui considerată la pacienții cu CMR și fibrilație/flutter atrial (în absența contraindicațiilor).	IIa	C
Anticoagularea orală în vederea reducerii riscului de accident vascular cerebral și evenimente trombo-embolice ar trebui considerată la pacienții cu CMD, CNDVS sau ARVC și fibrilație atrială sau flutter atrial cu un scor CHA_2DS_2-VASc de 1 (bărbați) sau 2 (femei).[470-472]	IIa	B
Controlul simptomelor de insuficiență cardiacă		
Ablația fibrilației atriale prin cateter este recomandată pentru controlul ritmului după ce terapia cu una din clasele I sau III de medicație antiaritmică a eșuat sau nu a fost tolerată, pentru îmbunătățirea simptomatologiei determinate de recurența fibrilației atriale la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică sau persistentă și cardiomiopatie.[335,397-399,412,415-420,430-435,447,451,473-498]	I	B
Ablația fibrilației atriale prin cateter este recomandată pentru reversia disfuncției VS la pacienții cu fibrilație atrială și cardiomiopatie, când prezența unei componente tahiaritmice a disfuncției VS este foarte probabilă, indiferent de simptome.[405,407,408,499-501]	I	B
Menținerea ritmului sinusal, mai degrabă decât controlul frecvenței, ar trebui considerată în stadiile precoce pentru pacienții cu cardiomiopatie și fibrilație atrială fără factori majori de recurență, indiferent de simptome.[402]	IIa	C
Ablația fibrilației atriale prin cateter ar trebui considerată ca terapie de primă linie în vederea îmbunătățirii simptomelor la pacienții selectați cu cardiomiopatie și fibrilație atrială paroxistică sau persistentă, fără factori de risc majori pentru recurență, ca o alternativă la antiaritmicele de clasă I sau III, luând în considerare preferințele pacientului, riscurile și beneficiile.[392,393,480,502-506]	IIa	C
Ablația fibrilației atriale prin cateter ar trebui considerată la pacienții selectați cu cardiomiopatie, fibrilație atrială și insuficiență cardiacă sau FEVS redusă pentru prevenirea recurenței fibrilației atriale și îmbunătățirea calității vieții, a FEVS și a supraviețuirii și în vederea reducerii spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă.[399-401,403-408,499-501,507]	IIa	B
Managementul comorbidităților și al factorilor de risc asociați		
Modificarea stilului de viață nesănătos și terapia țintită a comorbidităților este recomandată pentru a reduce povara fibrilației atriale și severitatea simptomelor la pacienții cu cardiomiopatie.[347,508-513]	I	B

CMH, cardiomiopatie hipertrofică; CMD, cardiomiopatie dilatativă; CNDVS, cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng; ARVC, cardiomiopatie aritmogenă; CHA_2DS_2-VASc- insuficiență **C**ardiacă congestivă sau disfuncție de ventricul stâng, **H**ipertensiune, vârstă (**A**ge) ≥75 de ani (2 puncte), **D**iabet, accident vascular cerebral (**S**troke)-2 puncte; vârsta 65-74 ani (**A**ge), secul feminin (**S**ex **C**ategory); VS, ventricul stâng; FEVS, fracție de ejecție a ventriculului stâng

[a] Clasa de recomandare

[b] Nivelul de evidență

6.10.4 Managementul aritmiilor ventriculare

Aritmiile ventriculare, în special sub formă de furtună electrică și/sau intervenții ICD adecvate, repetitive, contribuie la o creștere semnificativă a morbidității și mortalității la pacienții cu cardiomiopatii.[299]

Ghidul ESC de management al aritmiilor ventriculare și de prevenție a morții subite cardiace din 2022 oferă recomandări detaliate despre managementul acut și pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatii.[299] Există date limitate care abordează managementul aritmiilor ventriculare la pacienții cu cardiomiopatii genetice specifice. Cu toate acestea, anumite concepte generale pot fi conturate:

- Orice cauză reversibilă și/sau factor precipitant, precum dezechilibrele electrolitice, ischemia, hipoxemia, medicamentele/drogurile trebuie identificate și corectate când este posibil.
- Ar trebui depuse eforturi extensive în încercarea de a înțelege etiologia (ex. mecanismul și substratul care stau la baza aritmiilor, precum și relația lor cu cardiomiopatia subiacentă) întrucât acest lucru influențează alegerea tratamentului.
- Oprirea aritmiilor ventriculare susținute în acut poate fi realizată prin cardioversie electrică, medicație antiaritmică sau pacing. Alegerea inițială a tratamentului va depinde de tolerabilitatea hemodinamică, de etiologia subiacentă și de profilul pacientului.
- La pacienții care se prezintă cu furtună electrică, o sedare ușoară până la moderată este recomandată pentru atenuarea stresului psihologic și reducerea tonusului simpatic. Dacă furtuna electrică se menține refractară în ciuda terapiei antiaritmice, sedarea profundă/intubația ar trebui considerate.
- În cazul aritmiilor ventriculare incesante și furtunii electrice neresponsive la medicația antiaritmică, ablația prin cateter este recomandată. În cazurile refractare sau oricând ablația TV fie nu este recomandată, fie nu este imediat disponibilă, modularea autonomă (de ex. blocul ganglionului stelat sau denervarea simpatică cardiacă, depinzând de situație) și/sau suportul circulator mecanic ar trebui luate în considerare.
- La pacienții cu cardiomiopatii și aritmii ventriculare aso-

ciate cicatricilor miocardice, arsenalul terapeutic pentru prevenția pe termen lung a aritmiilor ventriculare recurente include medicația antiaritmică (în principal limitată la beta-blocante, sotalol și amiodaronă) și ablația prin cateter (în special în cazul TV monomorfe susținute sau în cazul TV polimorfe declanșată de o extrasistolă ventriculară cu morfologie similară). Strategii suplimentare, efectuate în centre experimentate, ar putea fi luate în considerare, în funcție de caracteristicile pacientului și ale aritmiilor ventriculare, precum strategiile de neuromodulare acută (blocul ganglionului stelat și anestezia epidurală toracică), strategiile de neuromodulare cronică (denervarea simpatică cardiacă) și ablația stereotactică, non-invazivă a TV.[514-520] Sunt disponibile date limitate în prezent în ceea ce privește siguranța cardiacă și extracardiacă pe termen lung al ablației TV stereotactice non-invazive, precum și asupra relației doză-răspuns, astfel că utilizarea sa ar trebui limitată la cazurile excepționale sau în cadrul studiilor clinice prospective.

- Atât managementul acut, cât și cronic al pacienților cu cardiomiopatii și aritmii ventriculare refractare, în mod special în cazul disfuncției ventriculare moderat-severe concomitente, ar trebui să implice o evaluare integrată efectuată de echipa cardiacă ce include specialistul în cardiomiopatii, electrofiziologul cu experiență în ablația prin cateter a aritmiilor ventriculare și în neuromodulare, anesteziști și chirurgi cardiaci.

6.10.5 Dispozitivele cardiace: defibrilatorul cardiac implantabil

Defibrilatoarele cardiace implantabile (ICD) sunt eficiente în corecția potențialelor aritmii ventriculare letale și în prevenția MSC, însă sunt asociate cu complicații, în special la pacienții tineri care necesită multiple înlocuiri de-a lungul vieții. ICD reduc mortalitatea în cazul supraviețuitorilor unui stop cardiac și la pacienții care au suferit tahicardii ventriculare susținute netolerate hemodinamic.[521-523] Un ICD este recomandat la acești pacienți cu intenția creșterii supraviețuirii; decizia implantării trebuie să aibă în vedere viziunea pacientului și calitatea vieții sale, precum și absența altor patologii susceptibile de a provoca decesul în decursul următorului an.

Calculatoarele de risc aritmic pot fi instrumente utile de predicție a riscului de MSC, și, când sunt disponibile, pot oferi un beneficiu clinic în comparație cu abordarea bazată pe factori de risc.[524-526] Problema pragului de implantare a ICD este de interes justificabil, deoarece fiecare prag ales presupune fie implantarea de ICD inutile, cu complicațiile sale, fie riscul lăsării unei potențiale MSC neprotejate. Această punere în balanță a celor două evenimente nedorite variază semnificativ de la o persoană la alta și ar trebui să facă parte dintr-un proces de decizie individualizat. Strategiile de stratificare a riscului în fiecare cardiomiopatie și rolul ICD în prevenția primară a MSC sunt discutate în *Secțiunea 7*.

Ghidul ESC de management al aritmiilor ventriculare și de prevenție a morții subite cardiace din 2022 oferă recomandări detaliate referitoare la programarea optimă a dispozitivelor și la prevenția/tratamentul terapiilor inadecvate. Implantarea unor dispozitive compatibile cu rezonanța magnetică este justificată, având în vedere nevoia efectuării acestei investigații în timpul urmăririi pacienților. La copii ar trebui considerate ICD mai simple (ex. monocameral/single coil/ subcutanate), ținând cont de aspectele specifice legate de dimensiunea corpului/formă și de creștere. Defibrilatorul portabil, de tip vestă, a fost demonstrat că detectează și tratează aritmiile ventriculare cu succes.[527] Totuși, date privind beneficiul său în prevenția primară a MSC, în afara fazei precoce a infarctului miocardic (ex. miocardita, cardiomiopatia peri-partum etc) sunt insuficiente și nu se pot face recomandări în prezent.

Tabel de recomandări 12 - Recomandări în ceea ce privește defibrilatorul cardiac implantabil la pacienții cu cardiomiopatii

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Recomandări generale		
Implantarea unui defibrilator cardiac este recomandată doar pacienților cu speranță de supraviețuire bună >1 an.	I	C
Este recomandat ca implantul ICD să fie ghidat de o decizie luată în comun care: • Este bazată pe dovezi • la în considerare preferințeie individuale, convingerile, circumstanțele și valorilor pacientului și • Se asigură că pacientul înțelege beneficiile, riscurile și posibilele consecințe ale diferitelor opțiuni terapeutice[c]	I	C
Este recomandat ca înaintea implantării ICD pacienții să fie consiliați în privința riscului șocurilor inadecvate, al complicațiilor implantării și al implicațiilor sociale, ocupaționale și legate de șofat.	I	C
Nu este indicată implantarea ICD la pacienții cu aritmii ventriculare incesante până când aritmiile ventriculare nu sunt controlate.	III	C
Prevenția secundară		
Implantul ICD este recomandat[d]:		
• Pacienților cu CMH, CMD și ARVC care au supraviețuit unui stop cardiac prin TV sau FiV sau care prezină TV susținute spontane ce cauzează sincopă sau nu sunt tolerate hemodinamic, în absența cauzelor reversibile.[528-534]	I	B
• Pacienților cu CNDVS și CMR care au supraviețuit unui stop cardiac prin TV sau FiV sau care prezină TV susținute spontane ce cauzează sincopă sau nu sunt tolerate hemodinamic, în absența cauzelor reversibile.	I	C
Implantul ICD ar trebui considerat la pacienții cu cardiomiopatie ce se prezintă cu TV tolerate hemodinamic, în absența cauzelor reversibile.	IIa	C
Prevenția primară		
O stratificare extensivă a riscului de MSC este recomandată la toți pacienții cu cardiomiopatii care nu au suferit stop cardiac/aritmie ventriculară susținută anteriorare, în cadrul evaluării inițiale și ulterior la intervale de 1-2 ani sau oricând există o modificare a statusului clinic	I	C
Utilizarea unor scoruri/algoritmi de calcul al riscului de MSC validați, ca sprijin pentru decizia luată în comun, când se decide implantarea ICD, atunci când sunt disponibili:		

• Este recomandată tuturor pacienților cu CMH. [81,525,535]	I	B
• Ar trebui considerată în cazul pacienților cu CMD, CNDVS și ARVC. [185,186,524,526,536-542]	IIa	B
În cazul pacienților cu cardiomiopatii care necesită cardiostimulare, o stratificare comprehensivă a riscului de MSC în vederea evaluării necesității implantării ICD ar trebui luată în considerare	IIa	C
Alegerea ICD		
Atunci când ICD este indicat, este recomandat să se evalueze dacă pacientul ar beneficia și de terapia de resincronizare cardiacă.[533]	I	A
Defibrilatoarele subcutanate ar trebui considerate drept alternativă la defibrilatoarele implantate transvenos la pacienții cu indicație de ICD atunci când pacing-ul pentru bradicardie, terapia de resincronizare cardiacă sau pacing-ul antitahicardic nu sunt anticipate.[543]	IIa	B
Defibrilatorul de tip vestă ar trebui considerat în cazul pacienților adulți cu indicație de ICD în prevenția secundară a MSC ce nu sunt temporar candidați pentru implantarea ICD.	IIa	C

ICD, defibrilator cardiac implantabil; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; CMD, cardiomiopatie dilatativă; CNDVS, cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng; ARVC, cardiomiopatie aritmogenă; TV, tahicardie ventriculară; FiV, fibrilație ventriculară; MSC, moarte cardiacă subită.
[a]Clasa de recomandare
[b]Nivelul de evidență
[c]Procesul decizional comun este mult îmbunătățit prin intermediul ajutoarelor decizionale pentru pacienți adaptate special pentru ei, precum și de instrumentele mai tradiționale de suport decizional pentru practicienii din domeniul sănătății.
[d]Diferența în nivelul de evidență reflectă diferitele niveluri de evidență disponibile pentru diferitele fenotipuri de cardiomiopatii
[e]Diferența în clasa de recomandare reflectă performanța diferită a modelelor disponibile pentru diferitele fenotipuri de cardiomiopatii

6.10.6 Urmărirea de rutină a pacienților cu cardiomiopatii

În general, pacienții cu cardiomopatii necesită urmărire pe toată durata vieții pentru a detecta modificări în simptomatologie, riscul evenimentelor adverse, funcția ventriculară și ritmul cardiac.

Frecvența monitorizării este determinată de severitatea bolii, de vârstă și de simptome. O examinare clinică, incluzând ECG cu 12 derivații și ecocardiografie transtoracică ar trebui efectuată la fiecare 1-2 ani sau mai devreme în cazul apariției unor noi simptome. Monitorizarea ECG ambulatorie este recomandată la fiecare 1-2 ani la majoritatea pacienților pentru a detecta aritmiile atriale și ventriculare asimptomatice și este indicată oricând pacientul experimentează sincopă sau palpitații. Rezonanța magnetică nucleară cardiacă ar trebui considerată la fiecare 2-5 ani, sau mai frecvent în cazul pacienților cu boală în progresie (vezi *Secțiunea 6.7.3)*. Testul de efort cardio-pulmonar poate furniza dovezi obiective legate de agravarea bolii, dar este recomandată la fiecare 2-3 ani (cu excepția cazului în care apare o schimbare a simptomatologiei). Ergometria și testul de efort pe bandă rulantă pot, de asemenea, să furnizeze informații valoroase la pacienții ce nu pot efectua test de efort cardio-pulmonar.

Tabel de recomandări 13 - Recomandări referitoare la urmărirea periodică a pacienților cu cardiomiopatii

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Este recomandat ca toții pacienții cu cardiomiopatii stabili din punct de vedere clinic să fie evaluați periodic folosind o abordare multiparametrică ce include ECG și ecocardiografie la fiecare 1-2 ani.	I	C
Evaluarea clinică prin ECG și imagistică multimodală este recomandată pacienților cu cardiomiopatii oricând survine o modificare semnificativă sau imprevizibilă a simptomatologiei.	I	C

ECG, electrocardiogramă.
[a] Clasa de recomandare
[b] Nivelul de evidență

6.11 Screening-ul familial și urmărirea rudelor

Toate rudele de gradul I ale pacienților cu cardiomiopatii ar trebui să efectueze screening clinic prin ECG și evaluare imagistică (ecocardiografie sau RMN cardiac). În familiile în care a fost indentificată mutația genetică ce a determinat boala, ar trebui să fie oferită testarea genetică în cascadă (vezi *Secțiunea 6.8.3*). Persoanele care nu prezintă nici mutația familială, nici fenotipul clinic pot fi, de obicei, scutite de la urmărirea ulterioară, cu recomandarea de a solicita reevaluare dacă apare simptomatologia sau când noi date clinice relevante apar în familie. Rudele purtătoare ale mutațiilor genetice familiale ar trebui să efectueze evaluare clinică periodică prin ECG, imagistică multimodală cardiacă și investigații adiționale (de ex. monitorizare Holter ECG) în funcție de de vârstă, fenotipul familial și genotip (*Figura 11*). Similar, dacă o cauză genetică a bolii nu a fost identificată, fie pentru că mutațiile patogenice (P) sau probabil patogenice (LP) sunt absente la proband, fie pentru că testarea genetică nu a fost efectuată, urmărirea clinică a tuturor rudelor de gradul I este recomandată; în familiile fără o variantă genetică cunoscută cauzatoare de boală, copiilor ar trebui să li se efectueze supraveghere clinică permanentă, datorită penetranței legate de vârstă și, de asemenea, supraveghere clinică permanentă ar trebui oferită și rudelor adulte în funcție de istoricul familial și alți factori. În familiile în care este doar o singură persoană afectată și în care nu s-a identificat nicio variantă genetică, frecvența și durata supravegherii clinice poate fi redusă (vezi *Figura 11*).

În general, frecvența evaluării clinice cardiace la rudele pacienților se bazează pe modul de transmitere, pe riscul de evenimente adverse la indivizii afectați și pe anii de viață câștigați în funcție de calitatea vieții. Depinde, de asemenea, de vârstă, de tipul cardiomiopatiei și de istoricul familial (penetranță, expresia fenotipică și riscul complicațiilor la rudele afectate).

Studiile de penetranță au demonstrat un pattern de tip sigmoid similar al expresiei fenotipice pe parcursul vieții în familiile cu cardiomiopatii confirmate genetic. Penetranța în timpul copilăriei este de aproximativ 5% în prima decadă de viață, crescând cu 10-20% pe decadă din decada 2 până în decada 7, deși până la 25% din diagnostice pot fi puse la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani în anumite populații. Panta în copilările și în perioada adultă timpurie poate fi mai abruptă (20% pe decadă) și similară celei de la vârsta

mijlocie pentru CMH, unde sexul masculin, modificările ECG subtile și anumite gene particulare sunt predictori ai expresiei bolii în timpul urmăririi.[178]

Penetranța în majoritatea cardiomiopatiilor este incompletă, atingând 70-90% până la vârsta de 79 de ani în familiile cu cardiomiopatii.[178] Cu câteva excepții utilizând criteriile actuale de diagnostic, penetranța bolii la femei s-a dovedit a fi întârziată cu 10 ani în comparație cu bărbații.[178,545-548]

Screening-ul cardiac la: i) purtătorii variantelor genetice P/LP asociate cu cardiomiopatii sau ii) la cei la care s-a demonstrat o formă familială de boală ar trebui efectuat din copilărie până la bătrânețe. Frecvența propusă a screening-ului este la fiecare 1-3 ani cu ECG și ecocardiografie (plus teste adiționale atunci când este considerat necesar) înaintea vârstei de 60 de ani, apoi la fiecare 3-5 ani.

Aceste recomandări se aplică familiilor afectate de cardiomiopatie. Penetranța variantelor genetice similare identificate în afara acestui context este probabil să fie mult mai mică, iar beneficiile și daunele screening-ului și supravegherii rămân în curs de evaluare.[549-551]

Tabel de recomandări 14 - Recomandări legate de screening-ul familial și de urmărirea rudelor

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
După testarea genetică în cascadă, evaluarea clinică utilizând o abordare multiparametrică ce include ECG și imagistică cardiacă, precum și urmărirea pe termen lung sunt recomandate rudelor de gradul I ce poartă aceeași mutație genetică cauzatoare de boală cu probandul.[178,544,547]	I	B
După testarea genetică, este recomandat ca rudele de gradul I ce nu prezintă fenotipul și nu au aceeași mutație genetică ca și probandul să fie scutite de evaluările ulterioare, dar sfătuite să solicite reevaluare dacă dezvoltă simptome sau când apar noi date relevante din punct de vedere clinic în familie.	I	C
Atunci când nu este identificată nicio variantă patogenică/posibil patogenică la proband sau când nu este efectuată testare genetică, efectuarea unei evaluări clinice inițiale utilizând o abordare multiparametrică, ce include ECG și imagistică cardiacă este recomandată rudelor de gradul I.	I	C
Atunci cînd nicio variantă patogenică/posibil patogenică nu este identificată la proband sau când testarea genetică nu este efectuată, evaluarea clinică regulată, pe termen lung, utilizând o abordare multiparametrică ce include ECG și imagistică cardiacă ar trebui considerată la rudele de gradul I.	IIa	C
În timpul screening-ului în cascadă, atunci când o rudă de gradul I a decedat, ar trebui considerată evaluarea clinică a rudelor apropiate ale persoanei decedate (de ex. rude de gradul II ale pacientului index).	IIa	C

[a] Clasa de recomandare
[b] Nivelul de evidență

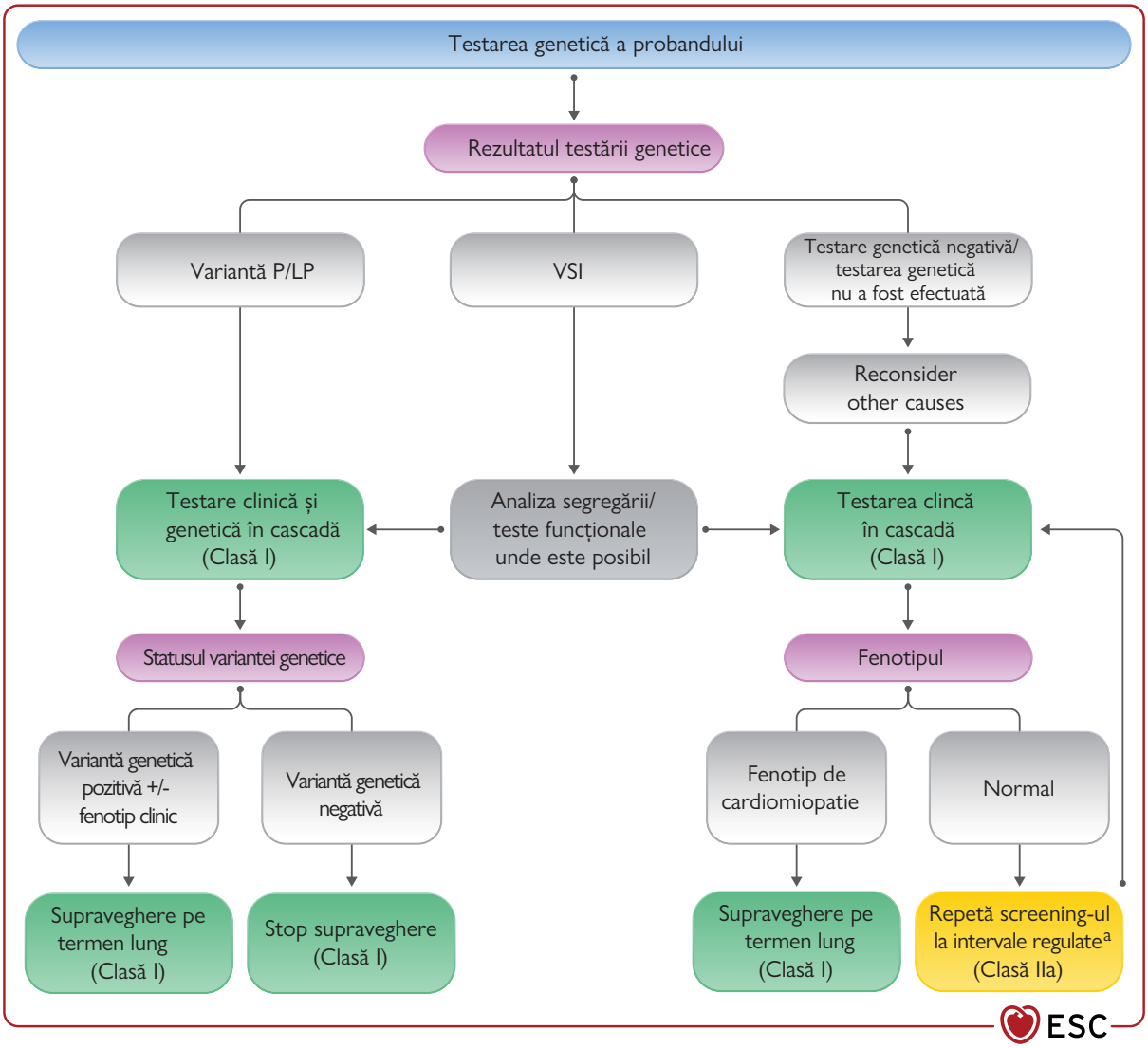

Figura 11 Algoritm pentru abordarea screening-ului familial și a urmăririi periodice a membrilor familiei. P/LP, patogenică/posibil (likely) patogenică; VSI, variantă cu semnificație incertă. aDacă nu există niciun alt membru al familiei afectat și nicio variantă genetică nu identificată la testarea genetică, luați în considerare încetarea precoce a screening-ului clinic

6.11.1 Considerații speciale în cadrul screening-ului familial

Dacă studiul comprehensiv al pacientului index cu cardiomiopatie (incluzând testarea genetică negativă) și al rudelor de gradul I din familii informative (cu un pedigree suficient de mare) duce la concluzia că cardiomiopatia se prezintă izolat (adică pacientul index este singurul afectat), terminarea supravegherii periodice ar putea fi considerată la rudele de gradul I cu vârsta peste 50 de ani cu investigații cardiace în limite normale.

Când modelul de transmitere este probabil sau definitiv altul decât unul autozomal-dominant, trebuie individualizată evaluarea periodică a rudelor, de exemplu i) purtătorii heterozigoți ai formelor recesive clare de cardiomiopatie ar trebui scutiți de supraveghere, ii) purtătorii heterizogoți ai formelor X-linkate pot amâna evaluarea cardiacă, deoarece acest fenotip se poate exprima mai târziu în cursul vieții și iii) urmărirea în cadrul familiilor cu mai mult de o variantă posibil patogenă/patogenă (oligo-poligenicitate) ar trebui discutată în echipa de cardiomiopatii.

6.12 Suportul psihologic la pacienții cu cardiomiopatii și la membrii familiei

Adaptarea la diagnosticul de cardiomiopatie moștenită poate reprezenta o provocare psiho-socială. Acest lucru include acceptarea unui nou diagnostic, excluderea din sporturile competitive sau viața cu un risc mic de MSC.[205] În timp ce studiile arată că pacienții cu cardiomiopatii moștenite se adaptează bine după ce primesc un ICD, există un subgrup important ce necesită suport suplimentar.[552-556] Decizia de a avea un ICD și de a trăi cu acest dispozitiv poate presupune o provocare psiho-socială, în special la cei mai tineri sau la cei care au experimentat multiple șocuri electrice și/sau au un nivel de bază de funcționare psiho-socială scăzut.[553,554,557] MSC a unei rude tinere nu numai că duce la o suferință profundă, dar una din două rude raportează stres post-traumatic sau un doliu prelungit, în medie de 6 ani după deces.[558] Suportul clinic psihologic pentru pacienții și familiile lor afectate de cardiomiopatii moștenite este un aspect important al abordării de îngrijire de către echipa multidisciplinară și ar trebui să fie disponibil când este necesar.[559] Clinicienii ar trebui să fie conștienți de potențialul unor rezultate psihologice slabe și ar trebui să aibă un prag scăzut de recomandare.

Provocările psihosociale pentru pacienți și familiile acestora sunt sumarizate în *Tabelul 16*. În timp ce mulți pacienți și membri ai familiei lor vor beneficia de consiliere psiho-socială furnizată de un număr mare de profesioniști în domeniul sănătății, este important de subliniat că, pentru unii, terapia efectuată de către un profesionist calificat, precum un psiholog clinician, este necesară.

Tabelul 16 Considerații psihologice

Grupul de pacienți	Considerații psihologice
Diagnostic nou	• Stigma asociată cu bolile cardiovasculare și preconcepția că acestea afectează doar persoanele în vârstă. • Teama de MSC poate afecta încrederea și crea anxietate legată de efortul fizic. • Teama riscului de moștenire a bolii al rudelor, în special al copiilor. • Încrederea și autoeficacitatea gestionării bolii. • Experiența directă cu boala va afecta percepția asupra prognosticului.[211]
ICD	• Majoritatea pacienților se va adapta bine după implantul ICD, deși poate apărea un declin inițial al calității vieții legată de sănătate și al stării de bine psihologice, însă de cele mai multe acestea revin la normal.[552,560,561] • Până la 30% vor dezvolta anxietate și simptome de stres post-traumatic și vor avea nevoie de suport suplimentar.[562] • Cei tineri, cei care experimentează multiple șocuri ICD și/sau cei care au un nivel de bază de funcționare psihologică scăzut sunt la risc mai mare de a avea rezultate psihologice slabe.[553-555, 561,563] • La pacienții tineri, în special la femei, preocupările legate de aspectul fizic pot fi un considerent major.[554] • Procesul decizional la cei cu recomandare de ICD ar trebui să fie centrat pe pacient și să includă o discuție echilibrată despre riscuri și beneficii și o atenție deosebită la întrebări și preocupări. [564]
Restricțiile de exercițiu fizic	• Inactivitatea fizică este un determinant major al rezultatelor slabe în ceea ce privește sănătatea. • Poate reduce calitatea vieții legată de sănătate pentru cei ce dezvoltă teama de a efectua chiar și exercițiu fizic de intensitate mică. • Atleților cărora le este recomandat să reducă nivelul de activitate pot experimenta o suferință majoră și dificultate în adaptarea la acest sfat. [565] • Discuția centrată pe pacient și atenția sporită la preocupările acestuia este esențială pentru sprijinul pacientului în a face schimbări majore legate de stilul de viață. [566-568]
Istoric familial de MSC	• Rudele ce experimentează MSC a unui membru tânăr al familiei au un risc semnificativ de funcționare psihosocială scăzută, inclusiv de stres post-traumatic și de doliu prelungit.[558] • Doliul este un răspuns normal la pierdere. Doliul prelungit apare atunci când procesul de suferință se "blochează".[569] • Cei care sunt martori ai decesului sau descoperă cadavrul decedatului au un risc mai mare de a dezvolta dificultăți psihologice. [558] • Mamele persoanelor decedate prezintă anxietate mai mare.[558] • Suportul psihologic pentru membrii familiei este o nevoie importantă și de multe ori, neîndeplinită, după MSC a unei persoane tinere. [570,571]
Copiii și adolescenții	• Diagnosticul în copilărie poate crea anxietate, în special în rândul părinților. Accesul la resure pentru a sprijini aspecte practice precum informații pentru școli este important. • Tranziția de la pediatrie către serviciile de îngrijire pentru adulți poate fi o provocare pentru copii și familiile acestora • Procesul decizional privind testarea genetică a copiilor asimptomatici poate beneficia de implicarea unui psiholog clinician pentru a sprijini acomodarea cu rezultatul.
Boala simptomatică	• Cei ce experimentează simptome vor percepe un impact mai mare asupra calității vieții legată de sănătate. Factorii ce influențează auto-eficacitatea vor avea impact asupra abilității pacientului de a-și gestiona boala, inclusiv asupra aderenței la medicație.[572] • Necesitatea unei intervenții majore, precum transplantul cardiac, poate genera provocări psihologice majore iar suportul psihologic clinic este foarte important.[573]
Testarea genetică	• În ciuda potențialelor probleme legate de acceptare, majoritatea pacienților ce efectuează testare genetică nu raportează stres. [574] • Consilierea genetică ar trebui să acopere orice nevoie și preocupare psihosocială.[204] • Un suport adițional ar trebui să fie oferit pacienților pentru a transmite informațiile privind riscul genetic membrilor din familie la risc. [575]

ICD, defibrilator cardiac implantabil; MSC, moarte subită cardiacă

Tabel de recomandări 15- Recomandări legate de suportul psihologic la pacienții cu cardiomiopatii și la familiile acestora

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Este recomandat ca suportul psihosocial furnizat de un profesionist calificat, să fie oferit tuturor persoanelor ce au experimentat decesul prematur al unui membru al familiei cu cardiomiopatie. [558,570,571,576,577]	I	B
Este recomandat ca suportul psihosocial furnizat de un profesionist calificat, să fie oferit tuturor persoanelor cu cardiomiopatie moștenită ce primesc un defibrilator cardiac implantabil.[552-556,561,563]	I	B
Suportul psihologic oferit de un profesionst calificat ar trebui considerat la toți pacienții și familiile acestora cu cardiomiopatie moștenită, și, în particular pentru acele probleme descrise în text.[c]	IIa	C

[a]Clasa de recomandare
[b]Nivelul de evidență
[c]Vezi Tabelul 16

7. Fenotipuri specifice de cardiomiopatie

7.1. Cardiomiopatia hipertrofică

Ghidul ESC din 2014 privind diagnosticul și managementul cardiomiopatiei hipertrofice oferă recomandări detaliate privind evaluarea și managementul pacienților cu CMH.[1] Scopul acestui ghid este de a oferi o actualizare a documentului din 2014, evidențiind aspecte noi și îndrumând cititorul în sensul evaluării și managementului CMH la adulți și copii. Mai multe detalii pentru a susține recomandările sunt disponibile în *Datele suplimentare online, Tabelul S1.*

7.1.1. Diagnostic

7.1.1.1. Criterii de diagnostic

Adulți: la un adult, CMH este definită printr-o grosime a peretelui ventriculului stâng ≥15 mm în orice segment miocardic, care nu este explicat doar de condițiile hemodinamice. Grade mai mici de îngroșare a peretelui (13–14 mm) necesită evaluarea altor caracteristici, inclusiv istoricul familial, descoperirile genetice și anomalii ECG.

Copii: diagnosticul de CMH necesită o grosime a peretelui ventriculului stâng mai mare de 2 deviații standard față de media prezisă (scor z > 2).[578]

Rude: diagnosticul clinic al CMH la rudele de gradul întâi adulte ale pacienților cu boală neechivocă se bazează pe prezența unei grosimi a peretelui ventriculului stâng ≥13 mm. În cazul rudelor de gradul întâi copii cu scoruri z ale grosimii peretelui ventriculului stâng <2, prezența anomaliilor morfologice sau ECG asociate ar trebui să ridice suspiciunea, dar nu sunt, în sine, diagnostice pentru CMH.

7.1.1.2. Evaluarea diagnostică

Evaluarea inițială pentru CMH include istoricul personal și familial, examenul fizic, electrocardiografia, imagistica cardiacă și teste de laborator de primă linie, așa cum este descris în *Secțiunea 6*.

7.1.1.3. Ecocardiografie

Deoarece îngroșarea peretelui ventricular poate fi identificată în orice segment (inclusiv la nivelul ventriculului drept), prezența, distribuția și severitatea hipertrofiei ar trebui documentate folosind un protocol standardizat pentru imagistica transversală din mai multe secțiuni.[579] *Tabelul 17* rezumă caracteristicile cheie de imagistică care pot fi evaluate la pacienții cu CMH suspectată sau confirmată. Mai multe caracteristici de imagistică pot indica un diagnostic specific *(Tabelul 18* și *Secțiunea 6*).[62]

Identificarea obstrucției tractului de ejecție al VS (OTEVS) este importantă în managementul simptomelor și evaluarea riscului de MSC (vezi *Secțiunea 7.1.5*). Se recomandă ecocardiografia bidimensională și Doppler în timpul manevrei Valsalva în poziția așezat și în semi-supinație—și apoi în ortostatism dacă nu este provocat niciun gradient—la toți pacienții (*Figura 12*)[587,588]. Se recomandă ecocardiografia de stres la pacienții simptomatici dacă manevrele de provocare în repaus nu reușesc să inducă OTEVS ≥50 mmHg. Provocarea farmacologică cu dobutamină nu este recomandată, deoarece nu este fiziologică și poate fi slab tolerată.

Recomandări Tabel 16 – Recomandări pentru evaluarea obstrucției în tractului de ieșire al ventriculului stâng (OTEVS)

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
În toate cazurile de CMH, la evaluarea inițială, se recomandă ecocardiografia transtoracică 2D și Doppler, în repaus și în timpul manevrei Valsalva în pozițiile șezând și în semisupinație — și apoi în poziția ortostatică dacă nu se provoacă un gradient — pentru a detecta OTEVS.[84, 86, 365, 525, 584, 587, 589–594]	I	B
În cazul pacienților simptomatici cu CMH și un gradient al tractului de ieșire al ventriculului stâng în repaus sau provocat <50 mmHg, se recomandă ecocardiografia 2D și Doppler în timpul exercițiului în poziția în picioare, șezând (dacă este posibil), sau în semisupinație pentru detectarea OTEVS și a regurgitării mitrale induse de efort.[588, 595-598]	I	B
Ecocardiografia transesofagiană ar trebui luată în considerare la pacienții cu CMH și OTEVS dacă mecanismul obstrucției nu este clar sau în evaluarea aparatului valvular mitral înainte de o procedură de reducere septală, sau când se suspectează o regurgitare mitrală severă cauzată de anomalii valvulare intrinseci.	IIa	C
La pacienții simptomatici cu CMH și imagistică cardiacă non-invazivă neconcludentă, cateterismul cardiac stâng și drept poate fi luat în considerare pentru a evalua severitatea OTEVS și pentru a măsura presiunile de umplere VS.	IIb	C

2D - bidimensional; CMH - cardiomiopatie hipertrofică; VS - ventricul stâng; OTEVS - obstrucție a tractului de ieșire al ventriculului stâng.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de dovezi.
[c] Provocare cu Valsalva, în picioare sau cu nitrat oral

7.1.1.4. Rezonanța magnetică cardiacă

Rezonanța magnetică cardiacă este recomandată la pacienții cu CMH la evaluarea lor inițială (recomandările generale sunt descrise în *Secțiunea 6.7.3* și în *Tabelul de Recomandări 5*). Imagistica prin RMN poate fi deosebit de utilă la pacienții cu suspiciune de hipertrofie apicală sau de perete lateral sau anevrism apical al ventriculului stâng. Tabelul 17 rezumă principalele caracteristici care ar trebui evaluate.

Captarea tardivă de gadolinium este prezentă la 65% dintre pacienți (interval 33–84%), de obicei într-un model difuz la nivelul peretelui mediu în zonele de hipertrofie și la punctele de inserție anterioare și posterioare ale VD.[604] Captarea tardivă de gadolinium este neobișnuită în segmentele nehipertrofiate, cu excepția stadiilor avansate ale bolii, când LGE transmurală în asociere cu subțierea peretelui este o caracteristică comună.[604] Captarea tardivă de

gadoliniu poate fi asociată cu rigiditate miocardică crescută și remodelare anormală a VS, iar extinderea LGE este asociată cu o incidență mai mare a RWMAs. Captarea tardivă de gadoliniu variază substanțial în funcție de metoda de cuantificare utilizată, dar tehnica cu devierea standard de 2 este singura validată prin comparație cu necropsia.[605]

Deși RMN-ul rar poate identifica cauzele CMH în funcție de proprietățile lor magnetice, distribuția și severitatea expansiunii interstițiale pot, în context, să sugereze diagnostice specifice (a se vedea *Secțiunea 6*). Absența fibrozei poate fi utilă în diferențierea CMH de adaptarea fiziologică la sportivi, dar LGE poate lipsi la persoanele cu CMH, în special la tineri și cei cu boală ușoară.

Recomandări Tabelul 17 — Recomandări suplimentare pentru evaluarea prin rezonanță magnetică cardiovasculară în cardiomiopatia hipertrofică

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Se poate lua în considerare RMN cu contrast înainte de ASA sau miectomie pentru a evalua extinderea și distribuția hipertrofiei și fibrozei miocardice.	IIb	C

ASA, ablația septală alcoolică; CMR, rezonanță magnetică cardiovasculară.
a Clasa recomandării.
b Nivelul de dovezi.

Tabelul 17 Evaluarea imagistică în cardiomiopatia hipertrofică

Element de evaluat	Modalitatea principală de imagistică	Comentarii
Grosimea peretelui VS	ECHO/RM	Toate segmentele VS de la bază la vârf sunt examinate la sfârșitul diastolei, preferabil în secțiunea 2D parasternal ax scurt, asigurându-ne că grosimea peretelui este înregistrată la nivelul valvei mitrale, mijlocului VS și apexului. RM este superior în detectarea hipertrofiei apicale și anterolaterale VS, anevrismelor [580] și trombilor,[581] și este mai sensibil în detectarea markerilor subtili ai bolii la pacienții cu variante ale genelor ce codifică proteine sarcomerice (de exemplu, criptele miocardice, anormalități ale mușchiului papilar).[159,582,583]
Funcția sistolică (globală și regională)	ECHO/RM	Fracția de ejecție este o parametru suboptimal al performanței sistolice a VS atunci când este prezentă hipertrofia. Vitezele miocardice Doppler și parametrii de deformare (strain și strain rate) sunt reduse în mod tipic la nivelul zonelor de hipertrofie, în ciuda unei FE normale și pot fi anormale înainte de dezvoltarea hipertrofiei la pacienții cu afecțiuni genetice.
Funcția diastolică	ECHO	Examinarea de rutină ar trebui să includă evaluarea fluxului transmitral, imagistica Doppler a țesutului miocardic, vitezele fluxului venos pulmonar, presiunea sistolică în artera pulmonară și dimensiunea/volumul AS.
Valva mitrală	ECHO	Evaluarea prezenței și gradului de SAM și a regurgitarii mitrale. Prezența unui jet de regurgitare mitrală îndreptat central sau anterior ar trebui să ridice suspiciuni cu privire la o anomalie valvulară mitrală intrinsecă/primară și impune evaluare suplimentară.
OTEVS	ECHO	Consultați *Figura 12*.
Dimensiunile AS	ECHO/RM	Oferă informații prognostice importante.[365,525,584] Cele mai comune mecanisme de dilatare a AS sunt legate de regurgitarea mitrală în context de SAM și de presiunile crescute de umplere VS.
Fibroza miocardică/ captarea tardivă de gadoliniu (LGE)	RM	Distribuția și severitatea extinderii interstițiale pot sugera diagnostice specifice. Boala Anderson–Fabry este caracterizată printr-o reducere a semnalului T1 nativ și prezența LGE în segmentulele posterolaterale.[134,155] În amiloidoza cardiacă, este adesea prezentă captarea tardivă de gadoliniu la nivel global subendocardic sau segmentar și un model extrem de specific de cinetici gadoliniului miocardic și sangvin, cauzate de semnalele similare T1 ale miocardului și sângelui.[585,586]

2D - bidimensional; RM - rezonanță magnetică cardiacă; ECHO - ecocardiogramă; EF - fracția de ejecție; AS - atriu stâng; LGE –captare tardivă de gadiliniu; VS - ventricul stâng; OTEVS - obstrucție a tractului de evacuare a ventriculului stâng; SAM - mișcarea sistolică anterioară; MSC - moarte cardiacă subită

Tabelul 18 Caracteristici ecocardiografice care sugerează etiologii specifice în cardiomiopatia hipertrofică

Descoperire	Boli specifice de luat în considerare
Grosime crescută a septului interatrial	Amiloidoză
Grosime crescută a valvei AV	Amiloidoză; Boala Anderson–Fabry
Grosime crescută a peretelui liber al VD	Amiloidoză, miocardită, Boala Anderson–Fabry, sindromul Noonan și afecțiuni conexe
Efuziune pericardică ușoară până la moderată	Amiloidoză, miocardită/miopericardită
Aspect granulat (de sticlă măcinată) al miocardului ventricular la ecocardiografie 2D	Amiloidoză
HVS concentrică	Glicogenoză, Boala Anderson–Fabry, mutații PRKAG2, Ataxia Friedreich
HVS concentrică extremă (grosimea peretelui ≥30 mm)	Boala Danon, Boala Pompe
Hipokinezia globală a VS (cu sau fără dilatație a VS)	Boala mitocondrială, amiloidoza TTR, mutații PRKAG2, Boala Danon, miocardita, CMH sarcomeric avansată, Boala Anderson–Fabry, Ataxia Friedreich
OTEVD	Sindromul Noonan și afecțiunile associate
Aspect de cruțare apicală la imagistica de deformare longitudinală	Amiloidoză

2D, bidimensional; AV, atrioventricular; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; VS, ventricul stâng; HLV, hipertrofie ventriculară stângă; PRKAG2, protein kinază AMP-activată, subunitatea gamma 2; VD, ventricul drept; OTEVD, obstrucție a tractului de evacuare al ventriculului drept; TTR, transtiretină. Modificat după Rapezzi et al.

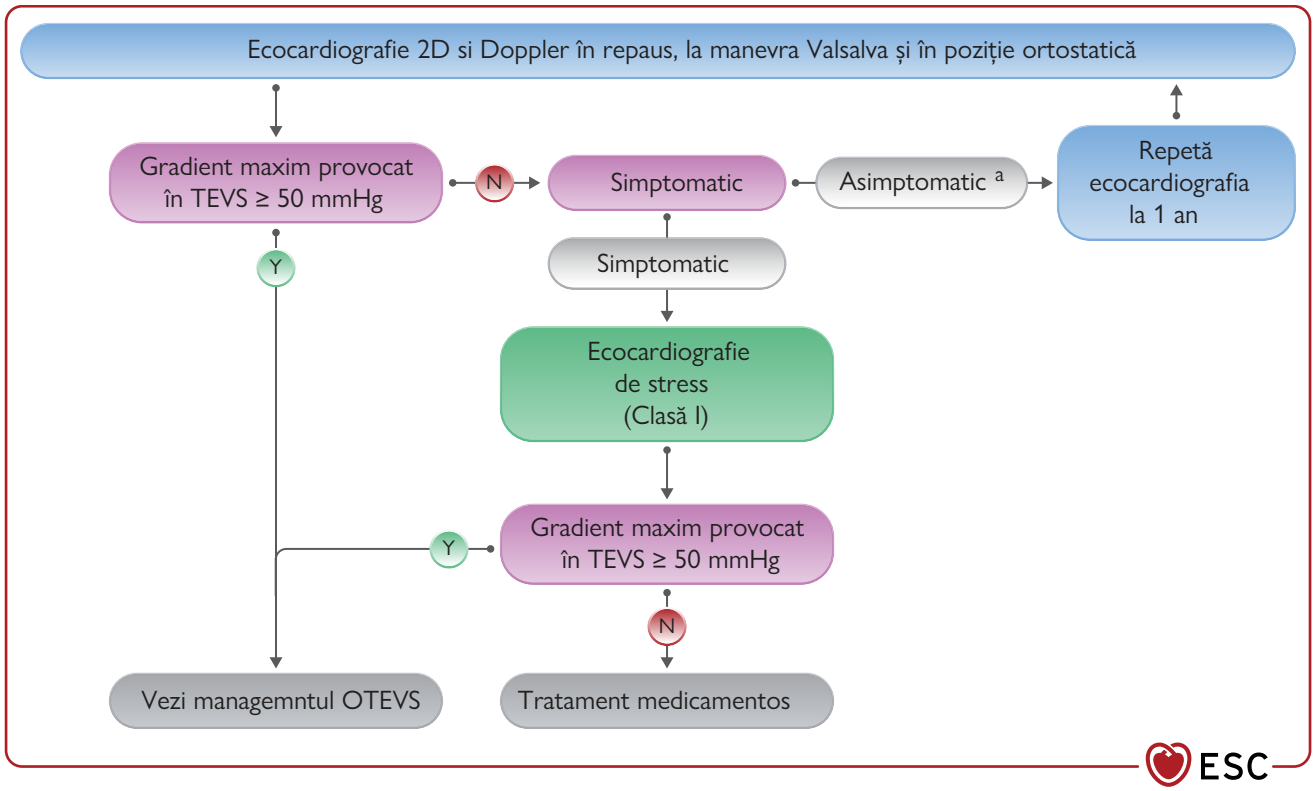

Figura 12 Protocol pentru evaluarea și tratamentul obstrucției în tractului de ieșire al ventriculului stâng. 2D, bidimensional; OTEVS, obstrucție a tractului de ieșire al ventriculului stâng. aEcocardiografia de stress poate fi luat în considerare la pacienții la care prezența unui gradient în TEVS este relevantă pentru sfaturile privind stilul de viață și deciziile privind tratamentul medical.

7.1.1.5. Imagistica nucleară

Contribuția clinică majoră a imagisticii nucleare în CMH constă în detectarea amiloidozei cardiace TTR (vezi *Secțiunea 7.7*). Recomandările privind utilitatea scintigrafiei osoase și CT-ului cardiac sunt descrise în *Secțiunea 6.7.4.*

7.1.2. Testarea genetică și screening-ul familial

În aproximativ jumătate din cazuri, CMH este moștenită ca o trăsătură genetică mendeliană. În astfel de cazuri, transmiterea este în principal autozomal dominantă, adică cu un risc de 50% de transmitere la urmași.[608] Cazurile aparent sporadice pot avea o cauză monogenică, fie din cauza penetranței incomplete a unei variante moștenite de la un părinte sau din cauza variantelor *de novo* care nu au fost prezente la părinți sau, mai rar, din cauza transmiterii autosomale recesive. Dintre pacienții testați genetic, aproximativ 40–60% vor avea o singură mutație identificată drept cauza boli lor, deși acest lucru este influențat de cohorta studiată.[124] Probabilitatea de a găsi o variantă responsabilă pentru apariția bolii este cea mai mare la pacienții tineri cu boală familială și cea mai mică la pacienții în vârstă și la persoanele cu prezentare atipică. Scorurile bazate pe fenotip pentru a prezice încărcătura genetică în CMH au fost dezvoltate și pot fi utilizate pentru a prioritiza testarea genetică acolo unde resursele sunt limitate.[609,610] Genele pentru care există dovezi definitive privind asocierea cu CMH sunt rezumate în *Tabelul 10*. Un subgrup important, caracterizat prin absența unei variante monogenice identificabile, fără istoric familial, fiind adesea mai în vârstă, cu o probabilitate mai mare de a fi de sex masculin, cu istoric de hipertensiune, și cu un risc mai mic de evenimente cardiovasculare majore, este probabil determinat de o etiologie complexă.[238,611,612]

Mai puțin de 5% dintre pacienții adulți, dar până la 25% dintre copii, cu CMH, vor avea o variantă patogenă într-o genă cunoscută pentru un fenotip ce poate mima CMH. Aceste genocopii pot determina diferențe clinice importante, prin modificarea riscurile de transmitere a bolii, cât și a opțiunilor de management și tratament. Etiologia CMH în copilărie este mai heterogenă decât cea observată în populațiile adulte și include erori înnăscute ale metabolismului, sindroame malformative și boli neuromusculare.[613-615] Cele mai multe cazuri de CMH în copilărie sunt totuși cauzate de variante în genele proteinelor sarcomerice cardiace, moștenite autozomal dominant.[616-617] Prevalența relativă a diferitelor etiologii ale CMH variază în funcție de vârstă: CMH-ul legat de erorile înnăscute ale metabolismului și de sindroamele malformative este cel mai frecvent diagnosticat în primii 2 ani de viață, în timp ce CMH-ul datorat tulburărilor neuromusculare (de exemplu, ataxia Friedreich) se prezintă cel mai frecvent în adolescență. În afara perioadei de nou-născut, variantele genelor proteinelor sarcomerice reprezintă 55–75% din cazurile de CMH cu debut în copilărie,[616-619] iar chiar și în copilăria precoce, boala sarcomerică este prezentă în până la 40% din cazuri.[616, 620] Deși mai rare, erorile înnăscute ale metabolismului și sindroamele malformative pot apărea pentru prima dată la copiii mai mari și adolescenți (vezi *Secțiunea 7.6*).[614]

O evaluare completă și amănunțită este esențială în diagnosticul CMH cu debut în copilărie pentru a confirma diagnosticul, a identifica etiologia subiacentă și a ghida tratamentul (vezi *Secțiunea 6*). Recomandările pentru screeningul clinic, consilierea genetică și testarea sunt descrise în *Secțiunile 6.8.3* și *6.11*, respectiv.

7.1.3. Evaluarea simptomelor

Majoritatea persoanelor cu CMH sunt asimptomatice și au o durată de viață normală, dar unii pacienți dezvoltă simptome, adesea ls mai mulți ani după apariția modificărilor ECG sau ecocardiografice sugestive pentru hipertrofie ventriculară stângă. Evaluarea simptomelor la pacienții cu cardiomiopatii este descrisă în *Secțiunea 6.4*. Evaluarea OTEVS, așa cum este conturată în *Figura 12*, ar trebui să facă parte din evaluarea de rutină a tuturor pacienților simptomatici.

7.1.4. Managementul simptomelor și complicațiilor

În absența multor studii randomizate,[621-623] terapia farmacologică este în mare parte administrată empiric pentru a îmbunătăți capacitatea funcțională și a reduce simptomele. La pacienții simptomatici cu OTEVS, scopul este de a îmbunătăți simptomele prin utilizarea medicamentelor, chirurgiei sau ablației septale cu alcool. Terapia la pacienții simptomatici fără OTEVS se concentrează pe managementul aritmiilor, reducerea presiunilor de umplere VS și tratamentul anginei. Pacienții cu disfuncție sistolică sau diastolică progresivă a VS, refractară la tratamentul medicamentos, pot fi candidați pentru transplant cardiac (*Figura 13*).

7.1.4.1. Managementul obstrucției în tractul de ieșire al ventriculului stâng

Prin convenție, OTEVS este definită ca un gradient maxim instantaneu în tractul de ieșire al ventriculului stâng, măsurat prin Doppler, de ≥30 mmHg, dar pragul pentru tratamentul invaziv este considerat de obicei ≥50 mmHg (pragul la care modelele teoretice care examinează relația dintre gradient și volumul-bătaie prevăd că acesta devine semnificativ din punct de vedere hemodinamic).[587,624,625] Cei mai mulți pacienți cu un gradient maxim în repaus sau provocat în tractului de ieșire al ventriculului stâng <50 mmHg ar trebui să fie tratați conform recomandărilor pentru CMH non-obstructivă, dar, într-un număr foarte mic de cazuri selectate cu gradienți în tractul de ieșire al ventriculului stâng între 30 și 50 mmHg și fără altă cauză evidentă a simptomelor, se poate lua în considerare reducerea invazivă a gradientului, având în vedere însă că datele despre acești pacienți sunt absente. Cei mai mulți pacienți asimptomatici cu OTEVS nu necesită tratament, dar, într-un număr foarte mic de cazuri selectate, se poate lua în considerare tratamentul farmacologic pentru reducerea presiunilor VS.[626,627]

7.1.4.1.1. Măsuri generale.

Toți pacienții cu OTEVS ar trebui să evite deshidratarea și consumul excesiv de alcool, iar pierderea în greutate ar trebui să fie încurajată. Vasodilatatoarele arteriale și venoase, inclusiv nitrații și inhibitorii de fosfodiesterază de tip 5, pot agrava OTEVS și ar trebui evitate dacă este posibil (vezi *Secțiunea 12.2*).[626] Debutul sau controlul slab al fibrilației atriale poate agrava simptomele cauzate de OTEVS și ar trebui gestionată prin restaurarea promptă a ritmului sinusal sau controlul frecvenței ventriculare.[628]

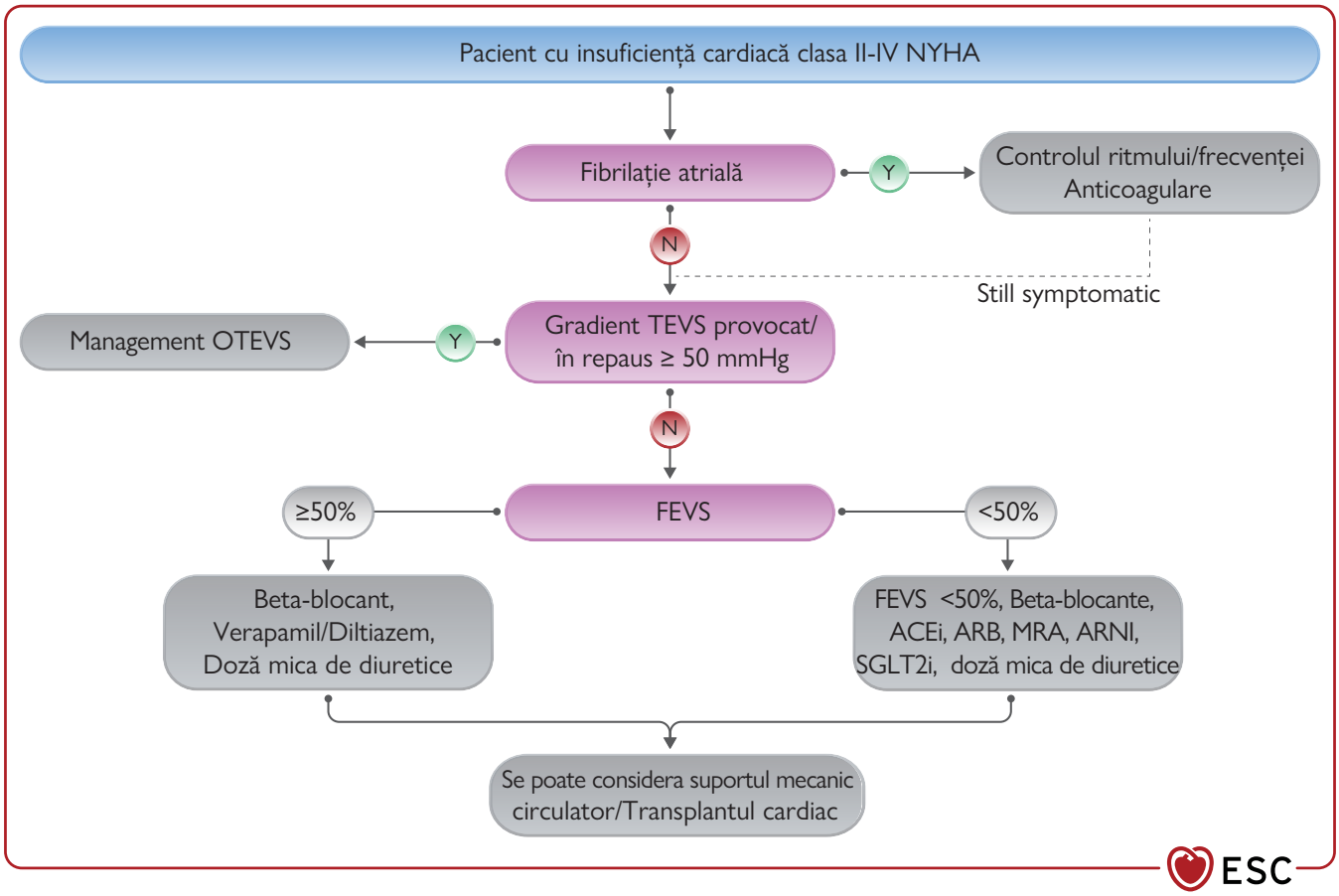

Figura 13 Algoritm pentru tratamentul insuficienței cardiace în cardiomiopatia hipertrofică. ACEi, inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor angiotensinei; ARNI, inhibitor al receptorului angiotensinei/neprilizinei; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; OTEVS, obstrucția tractului de ieșire al ventriculului stâng; MCS, suport circulator mecanic; MRA, antagonist al receptorului mineralocorticoid; NYHA, New York Heart Association; SGLT2i, inhibitor de cotransportor sodiu-glucoză 2.

Tabelul 18 — Recomandări pentru tratamentul obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng (măsuri generale)

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Evitarea digoxinei și a vasodilatatoarelor arteriale și venoase, inclusiv a nitraților și a inhibitorilor de fosfodiesterază, ar trebui să fie luate în considerare, dacă este posibil, la pacienții cu OTEVS în repaus sau provocată.[626,627]	IIa	C
Restaurarea ritmului sinusal sau controlul adecvat al frecvenței ventriculare ar trebui luate în considerare înainte de managementul invaziv al OTEVS la pacienții cu fibrilație atrială nou-apărută sau slab controlată.[629,630]	IIa	C

FA, fibrilație atrială; OTEVS, obstrucția tractului de ieșire al ventriculului stâng.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de dovezi.

7.1.4.1.2. Terapia medicamentoasă

Figura 14 descrie managementul OTEVS la pacienții cu CMH. Conform consensului, pacienții cu OTEVS simptomatică au fost tratați inițial cu beta-blocante non-vasodilatatoare titrate la doza maximă tolerată, dar există foarte puține studii care compară beta-blocantele individuale. Un studiu recent de mici dimensiuni, randomizat, controlat cu placebo, a arătat reducerea OTEVS în repaus și la efort, și îmbunătățirea simptomelor și calității vieții în urma terapiei cu metoprolol.[613]

Dacă beta-blocantele singure sunt ineficiente, disopiramida, titrată până la o doză maximă tolerată (de obicei 400-600 mg/zi), poate fi adăugată.[632-634] Acest antiaritmic de clasă IA poate reduce gradienții de presiune bazali VS și îmbunătăți toleranța la efort și capacitatea funcțională, cu un risc scăzut de efecte proaritmice și fără un risc crescut de moarte subită cardiacă.[632, 633] Efectele anticolinergice dependente de doză includ ochi și gură uscată, polakiurie sau retenția urinară și constipația. Intervalul QTc ar trebui monitorizat în timpul up-titrării dozei și doza ar trebui redusă dacă intervalul depășește 500 ms. Disopiramida ar trebui evitată la pacienții cu glaucom, la bărbați cu adenom de prostată și la pacienții care iau alte medicamente care prelungesc intervalul QT, cum ar fi amiodarona și sotalolul. Disopiramida poate fi utilizată în asociere cu verapamilul.[633]

Verapamilul (doza de început 40 mg de trei ori pe zi până la maximum 480 mg zilnic) poate fi utilizat atunci când beta-blocantele sunt contraindicate sau ineficiente, dar, pe baza datelor limitate, trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu obstrucție severă (≥100 mmHg) sau presiuni crescute sistolice arteriale pulmonare, deoarece poate provoca edem pulmonar.[636] Administrarea orală pe termen scurt poate crește capacitatea de efort, îmbunătăți simptomele și normaliza sau îmbunătăți umplerea diastolică a VS fără a altera funcția sistolică.[637-640] Rezultate similare au fost demonstrate pentru diltiazem (doza de început 60 mg de trei ori pe zi până la maximum 360 mg zilnic)[641] și ar trebui să fie luat în considerare la pacienții care sunt intoleranți sau au contraindicații la beta-blocante și verapamil.

Diureticele de ansă sau tiazidice în doze mici pot fi utilizate cu precauție pentru a îmbunătăți dispneea asociată OTEVS, dar este important să se evite hipovolemia.

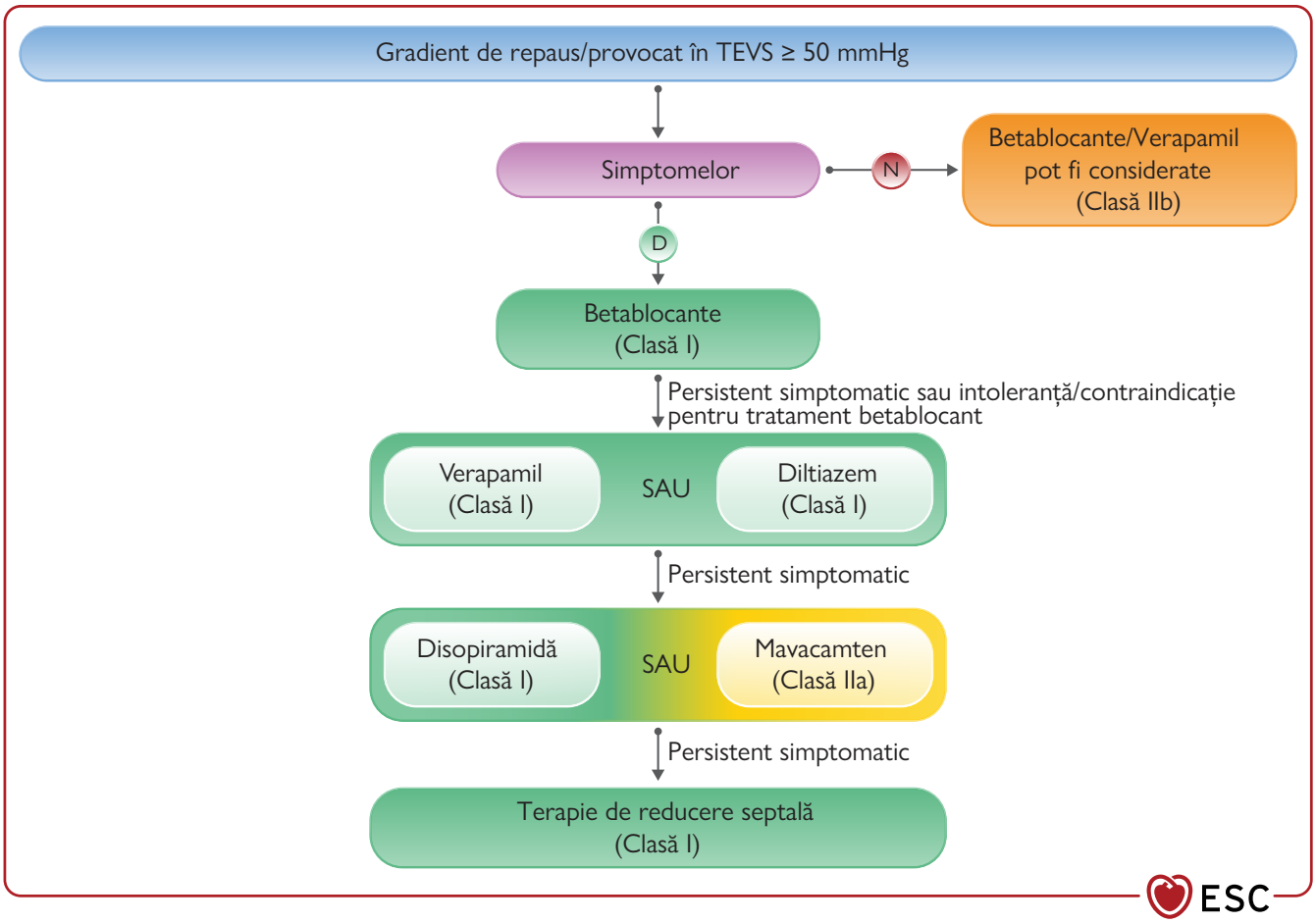

Figura 14 Diagramă privind managementul obstrucției în tractul de ieșire al ventriculului stâng. OTEVS, obstrucția tractului de ieșire al ventriculului stâng

Inhibitorii de miozină. Mavacamten este un inhibitor inovator al adenosin trifosfatazei (ATPazei) miocardice pentru miozină, care acționează prin reducerea formării punților de actină-miozină, ceea ce duce la reducerea contractilității și la îmbunătățirea energiei miocardice. În studiul clinic recent publicat pentru a evalua mavacamten la adulți simptomatici cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă simptomatică (EXPLORER-HCM), mavacamten a redus gradientul din tractul de ejecție al ventriculului stâng (TEVS) și a îmbunătățit capacitatea de efort comparativ cu placebo la pacienții cu CMH și OTEVS simptomatică (NYHA II-III și EF > 55%); 27% dintre pacienții sub mavacamten au avut o reducere a gradientului TEVS la <30 mmHg și clasa funcțională s-a imbunătățit la clasa NYHA I.[622] Medicamentul a fost bine tolerat și are un profil de siguranță bun; doar un mic subgrup de pacienți a dezvoltat disfuncție sistolică VS tranzitorie, care s-a rezolvat după întreruperea temporară a medicamentului. Un al doilea studiu (Un studiu pentru a evalua mavacamten la adulți cu CMH obstructivă simptomatică care sunt eligibili pentru terapia de reducere septală [VALOR-HCM]) la pacienții adulți cu CMH obstructivă adresați pentru terapie de reducere septală (TRS) din cauza simptomelor a arătat că mavacamten a redus semnificativ proporția de pacienți care îndeplinesc criteriile pentru TRS la 16 și 32 de săptămâni.[642,643] Studii mici ulterioare bazate pe RMN și ECHO sugerează că mavacamten ar putea duce, de asemenea, la remodelare miocardică pozitivă, cu reducerea masei miocardice, a grosimii peretelui VS și a volumului atrial stâng.[644–646] Aficamten, un inhibitor de următoare generație al miozinei cardiace, a fost de asemenea recent asociat într-un studiu de fază II, controlat placebo, randomizat (Evaluarea randomizată a dozării CK-3773274 în CMH obstructiv [REDWOOD-HCM]), cu reducerea semnificativă a gradientului TEVS și a nivelului de NT-proBNP la pacienții adulți cu CMH obstructivă simptomatică.[647]

În lipsa unei comparații directe, grupul de lucru nu a putut recomanda utilizarea inhibitorilor de miozină cardiacă ca terapie medicală de primă linie, dar a considerat că dovezile sunt suficient de robuste pentru a susține utilizarea lor ca terapie de linie 2, care ar trebui luată în considerare atunci când terapia medicală optimă cu beta-blocante, blocanți ai canalelor de calciului și/sau disopiramidă este ineficientă sau slab tolerată. În lipsa unor dovezi contrare, inhibitorii de ATPază miocardică nu ar trebui utilizați împreună cu disopiramidă, dar pot fi administrate în asociere cu beta-blocante sau blocanți ai canalelor de calciului. Titrarea medicamentului până la o doză maximă de 15 mg ar trebui monitorizată în conformitate cu recomandările aprobate utilizând ecocardiografia. La pacienții cu contraindicații sau sensibilitate cunoscută la beta-blocante, blocanți ai canalelor de calciu și disopiramidă, inhibitorii de ATPază miocardică cardiacă pot fi luați în considerare ca monoterapie.

Recomandări 19 - Recomandări pentru tratamentul medicamentos al obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Beta-blocantele non-vasodilatatoare, titrate la doza maximă tolerată, sunt recomandate ca terapie de primă linie pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții cu OTEVS în repaus sau provocată[c].[631-633, 648-650]	I	B
Verapamil sau diltiazem, titrate la doza maximă tolerată, sunt recomandate pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții simptomatici cu OTEVS în repaus sau provocată[c] care sunt intoleranți sau au contraindicații la beta-blocante.[633, 637–641]	I	B
Disopiramida, [d]titrată la doza maximă tolerată, este recomandată adițional față de un beta-blocant (sau, dacă acest lucru nu este posibil, împreună cu verapamil sau diltiazem) pentru a îmbunătăți simptomele la pacienții cu OTEVS în repaus sau provocată[c].[632–634]	I	B
Inhibitorul de ATPază miocardică pentru miozină (mavacamten), titrat la doza maximă tolerată cu monitorizarea ecocardiografică a FEVS, ar trebui luat în considerare în plus față de un beta-blocant (sau, dacă acest lucru nu este posibil, împreună cu verapamil sau diltiazem) pentru a îmbunătăți simptomele la pacienții adulți cu OTEVS în repaus sau provocată[c].[622, 642–646]	IIa	A
Inhibitorul de ATPază miocardică pentru miozină (mavacamten), titrat la doza maximă tolerată cu monitorizarea ecocardiografică a FEVS, ar trebui luat în considerare ca monoterapie la pacienții adulți simptomatici cu OTEVS în repaus sau provocată[c] (exercițiu fizic sau manevră Valsalva) care sunt intoleranți sau au contraindicații pentru beta-blocante, verapamil/diltiazem sau disopiramidă.[622, 644–646]	IIa	B
Beta-blocantele orale sau i.v. și vasoconstrictoarele ar trebui luate în considerare la pacienții cu OTEVS severă provocată, care se prezintă cu hipotensiune și edem pulmonar acut și nu răspund la administrarea de lichide.[627]	IIa	C
Disopiramida, titrată la doza maximă tolerată, poate fi luată în considerare ca monoterapie la pacienții care sunt intoleranți sau au contraindicații la beta-blocante și verapamil/diltiazem, pentru a îmbunătăți simptomele la pacienții cu OTEVS în repaus sau provocată[c].[632]	IIb	C
Beta-blocantele sau verapamilul pot fi luate în considerare în cazuri selectate la pacienții asimptomatici cu OTEVS în repaus sau provocată[c] pentru a reduce presiunile VS.[623, 639]	IIb	C
Utilizarea cu precauție a dozelor mici de diuretice poate fi luată în considerare în cazul OTEVS simptomatică pentru a îmbunătăți dispneea la efort.	IIb	C

ATPase, adenosine triphosphatase; i.v., intravenous; VS, ventricul stâng; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; OTEVS, obstrucție a tractului de ieșire al ventriculului stâng;
[a]Clasa recomandării;
[b]Nivelul de evidență;
[c]Provocarea cu manevra Valsalva, exercițiile în poziție verticală sau nitrații orali în cazul în care nu se poate efectua exercițiul;
[d]Intervalul QTc ar trebui monitorizat în timpul creșterii dozei de disopiramidă și doza trebuie redusă doza dacă acesta depășește 500 ms.

7.1.4.1.3. Tratamentul invaziv al obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng (terapia de reducere septală).

Nu există date care să susțină utilizarea procedurilor invazive pentru a reduce OTEVS la pacienții asimptomatici, indiferent de severitatea acesteia. Cu toate acestea, unele date retrospective sugerează că indivizii cu gradienți crescuți în TEVS, chiar dacă sunt doar ușor simptomatici, au o mortalitate mai mare decât cei fără gradienți crescuți.[651] Intarzierea în TRS poate avea un impact asupra rezultatelor pe termen lung, în special atunci când depășește 5 ani de la prima detectare a gradienților, chiar și atunci când se realizează o ameliorare importantă a simptomelor și a gradienților postoperator. Intervențiile precoce pot fi asociate cu rate mai mici de complicatii și cu un prognostic mai bun.[652]

Tratamentul invaziv (terapia de reducere septala, TRS) pentru a reduce OTEVS ar trebui luat în considerare la pa-

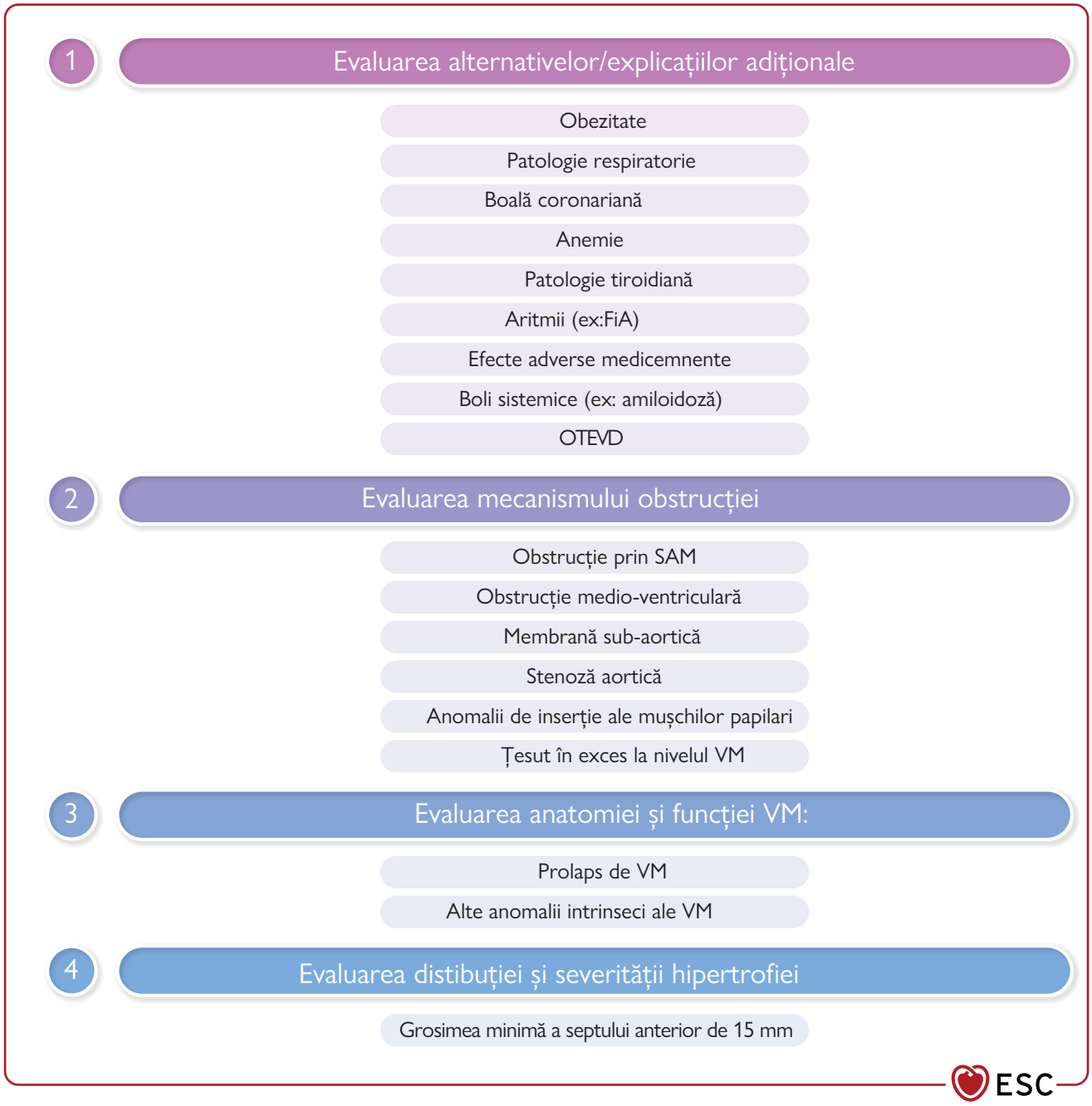

Figura 15 Listă de verificare prealabilă pentru pacienții care sunt luați în considerare pentru terapiile de reducere septală invazivă.

cienții cu un gradient TEVS ≥50 mmHg, simptome severe (clasă funcțională NYHA III–IV), și/sau sincopa de efort sau sincope recurente inexplicabile, în ciuda terapiei medicamentoase maxim tolerate. Terapia invazivă poate fi, de asemenea, luată în considerare la pacienții cu simptome ușoare (clasa II NYHA) refractare la terapie medicamentoasă care au un gradient de repaus sau maxim provocat ≥50 mmHg (exercițiu sau Valsalva) și regurgitare mitrală moderată până la severă legată de mișcarea sistolică anterioară, fibrilație atrială sau dilatație moderată până la severă a atriului stâng în centre experte cu rate scăzute de complicatii procedurale.[653]

Chirurgia. Cel mai frecvent procedeu chirurgical efectuat pentru reducerea OTEVS este miectomia septală, în care este creat un canal rectangular care se extinde distal de punctul de contact dintre foița mitrală anterioară și septul bazal sub valva aortică.[654]

Această abordare anulează sau reduce semnificativ gradienții de tract de ejecție VS în peste 90% dintre cazuri, ducând la reducerea regurgitării mitrale legate de mișcarea sistolică anterioară și la îmbunătățirea capacității de efort și a simptomelor. Beneficiul simptomatic pe termen lung este realizat la >80% dintre pacienți, cu o supraviețuire pe termen lung comparabilă cu cea a populației generale.[655–665] Factorii preoperatori asociați cu un rezultat favorabil pe termen lung includ vârsta <50 de ani, diametrul atriului stâng <46 mm, absența FA și sexul masculin.[663]

Principalele complicații chirurgicale sunt blocul atrioventricular, blocul de ramură stângă (BRS), defectul septal ventricular și regurgitarea aortică, dar acestea sunt complicații rare (cu excepția BRS-ului) în centrele experimentate care utilizează ghidajul intraoperator prin ecocardiografie transesofagiană.[662,666,667] Când există o obstrucție concomitentă medio-ventriculară, miectomia standard poate fi extinsă distal în miocardul mijlociu în jurul bazei mușchilor papilari; totuși, datele privind eficacitatea și rezultatele pe termen lung ale acestei abordări sunt limitate.[668]

Pentru pacienții cu boală mitrală intrinsecă sau primară sau cu alungire marcată a valvei mitrale și/sau regurgitare mitrală moderată până la severă, miectomia septală poate fi combinată cu repararea sau înlocuirea valvei mitrale.[669–675] La pacienții cu FiA, ablația concomitentă folosind procedura Cox-Maze poate fi, de asemenea, efectuată.[676] La sugari și copii foarte mici, procedura Konno modificată poate fi o alternativă la miectomie atunci când inelul aortic este prea mic.[677]

Ablația septală cu alcool (ASA). În centrele cu experiență, injectarea selectivă cu alcool într-o arteră perforantă septală pentru a crea o cicatrice septală localizată, are rezultate similare cu chirurgia în ceea ce privește reducerea gradienților, îmbunătățirea simptomelor și capacitatea de efort, inclusiv la adulții mai tineri.[678–685] În multe centre, ASA a devenit modalitatea principală de terapie de reducere septală. Principala complicație non-fatală este blocul AV la 7–20% dintre pacienți, iar mortalitatea procedurală este mai mică decât în cazul miectomiei izolate.[679–683,686,687]

Din cauza variabilității de vascularizație a septului, ecografia cu contrast este esențială înainte de injectarea alcoolului. Injectarea unor volume mari de alcool în mai multe ramuri septale – cu scopul de a reduce gradienții – în laboratorul de cateterism nu este recomandată în general, deoarece poate fi asociată cu un risc ridicat de complicații și evenimente aritmice.[688]

Metode alternative au fost raportate într-un număr mic de pacienți, inclusiv tehnici non-ASA (bobine,[689,690] particule de spumă din alcool polivinilic,[691] cianoacrilat[692]) și ablație directă endocavitală și intramusculară (radiofrecvență, crioterapie).[693,694] Aceste metode alternative nu au fost comparate direct cu alte terapii de reducere septală, iar datele de urmărire pe termen lung/siguranță nu sunt disponibile. Ablația septală cu alcool și metodele alternative nu ar trebui utilizate la copiii cu CMH în afara contextelor experimentale, din cauza lipsei de date de siguranță și eficacitate pe termen mediu și lung.

Chirurgia vs. ablația septală cu alcool. Datorită caracteristicilor anatomice specifice ale TEVS și valvei mitrale, unii pacienți cu CMH vor fi mai buni candidați pentru miectomie septală decât ASA. Echipele multidisciplinare experimentate ar trebui să evalueze toți pacienții înainte de intervenție, deoarece morbiditatea și mortalitatea depind în mare măsură de nivelul de expertiză disponibil (consultați *Secțiunea 9*).[687,695,696] Un rezumat al principalelor puncte în evaluarea preoperatorie este prezentat în *Figura 15.*

Nu există studii randomizate care să compare chirurgia și ASA, dar mai multe meta-analize au arătat că ambele proceduri îmbunătățesc statusul funcțional cu o mortalitate procedurală similară.[697–703] Ablația septală cu alcool este asociată cu un risc mai mare de bloc AV, necesitând implantarea permanentă a unui pacemaker, și cu gradienți reziduali în TEVS mai mari.[697–702] Riscul de bloc AV după chirurgie și ASA este cel mai mare la pacienții cu boală de conducere preexistentă, iar implantarea pacemakerului permanent profilactic înainte de intervenție a fost recomandată,[704] cu toate că datele recente sugerează că rezultatul pe termen lung al pacienților după ASA cu implantare de pacemaker permanent este similar cu cel al pacienților fără pacemaker.[705] Repetarea procedurii ASA sau miectomiei este raportată la 7–20% dintre pacienții la care s-a efectuat ASA, procent care îl depășește pe cel raportat după miectomia chirurgicală.[702] Ablația septală poate fi mai puțin eficientă la pacienții cu hipertrofie foarte severă (≥30 mm), dar datele sistematice sunt limitate.[706] În general, riscul de defect septal ventricular după miectomia septală este foarte mic și ar putea fi mai mare la pacienții cu hipertrofie ușoară (≤16 mm) la punctul de contact între valva mitrală și sept. Acest risc este extrem de rar în cazul ASA, dar alternative precum cardiostimularea bicamerală sau repararea/înlocuirea valvei mitrale pot fi de asemenea luate în considerare în astfel de cazuri.[707]

Tabelul 20 - Recomandări pentru terapia de reducere septală

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Este recomandat ca TRS să fie efectuat de operatori experimentați care lucrează în cadrul unui echipe multidisciplinare cu expertiză în managementul CMH.[664,665,687,695,696,708–710]	I	C
TRS pentru ameliorarea simptomelor este recomandată la pacienții cu un gradient TEVS de repaus sau maxim provocat de ≥50 mmHg, care sunt în clasa funcțională NYHA/Ross III–IV, în ciuda terapiei medicamentoase maxim tolerate.[697–702]	I	B
Miectomia septală, în detrimentul ASA, este recomandată la copii cu indicație pentru TRS, precum și la pacienții adulți cu indicație pentru TRS și alte leziuni care necesită intervenție chirurgicală (de exemplu, anomalii ale valvei mitrale).[673]	I	C
TRS ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu sincopă de efort recurentă cauzată de un gradient TEVS de repaus sau maxim provocat ≥50 mmHg, în ciuda terapiei medicamentoase optime.[686,711–713]	IIa	C
Repararea sau înlocuirea valvei mitrale ar trebui să fie luate în considerare la pacienții simptomatici cu un gradient TEVS de repaus sau maxim provocat de ≥50 mmHg și regurgitare mitrală moderată până la severă care nu poate fi corectată doar prin TRS.[661,669–672,714]	IIa	C
Repararea valvei mitrale ar trebui luată în considerare la pacienții cu un gradient TEVS de repaus sau maxim provocat de ≥50 mmHg atunci când există regurgitare mitrală moderată până la severă după miectomie izolată.	IIa	C
TRS poate fi luată în considerare în centrele expert cu rate de complicații procedurale reduse la pacienții cu simptome ușoare (clasa II NYHA) refractare la terapia medicamentoasă care au un gradient de repaus sau maxim provocat (exercițiu sau manevra Valsalva) de ≥50 mmHg și: • regurgitare mitrală moderată până la severă asociată cu SAM; • FiA; • dilatare a atriului stâng moderată până la severă.[653,715]	IIb	C
Înlocuirea valvei mitrale poate fi luată în considerare la pacienții cu un gradient TEVS de repaus sau maxim provocat ≥50 mmHg atunci când există regurgitare mitrală moderată până la severă după miectomia izolată.[661,674,714,716]	IIb	C
Ablația chirurgicală a FiA si/sau procedurile de închidere a auriculului stâng în timpul miectomiei septale pot fi luate în considerare la pacienții cu CMH și FiA simptomatică.[717,718]	IIb	C

FiA, fibrilație atrială; ASA, ablația alcoolică septală; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; TEVS, tract de ieșire ventricular stâng; OTEVS, obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului stâng; NYHA, New York Heart Association; SAM, mișcare sistolică anterioară; TRS, terapie de reducere septală. a Clasă de recomandare. b Nivelul de evidență.

Cardiostimularea bicamerală. Trei studii mici, randomizate, controlate placebo cu privire la cardiostimularea bica-

merală și mai multe studii observaționale pe termen lung au raportat reducerea gradienților în TEVS și îmbunătățirea variabilă a simptome și calității vieții, incluzând un studiu pediatric.[719–724] Potrivit unei revizuiri Cochrane, se constată că datele privind beneficiile cardiostimulării sunt fundamentate pe măsuri fiziologice și nu furnizează informații despre rezultatele clinic relevante.[725]

Tabelul 21 - Recomandări pentru indicațiile de cardiostimulare la pacienții cu OTEVS

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Stimularea secvențială AV, cu interval AV optim pentru reducerea gradientului în tractul de ejecție al ventriculului stâng sau pentru facilitarea tratamentului medicamentos cu beta-blocante și/sau verapamil, poate fi luată în considerare la pacienții selectați cu OTEVS în repaus sau provocat ≥50 mmHg, ritm sinusal și simptome refractare la terapia medicamentoasă, care au contraindicații pentru ASA sau miectomie septală sau sunt la un risc crescut de a dezvolta bloc atrioventricular după ASA sau miectomie septală.[633,719–724]	IIb	C
La pacienții cu OTEVS în repaus sau provocabil ≥50 mmHg, ritm sinusal și simptome refractare la terapia medicamentoasă, în cazul în care există o indicație pentru un ICD, un ICD bicameral (în loc de un dispozitiv cu o singură sondă) poate fi luat în considerare, pentru a reduce gradientul în tractului de ieșire al ventriculului stâng sau pentru a facilita tratamentul medicamentos cu beta-blocante și/sau verapamil.[633,719–724,726]	IIb	C

ASA - ablația septală cu alcool; AV - atrioventricular; ICD – defibrilator cardiac implantabil; VS - ventricul stâng; OTEVS - obstrucție a tractului de ieșire al ventriculului stâng.
[a]Clasa recomandării.
[b]Nivelul de evidență.

Obstrucția medio-ventriculară și anevrismele apicale VS. Obstrucția medioventriculară apare la aproximativ 10% dintre pacienții cu CMH.[727, 728] Pacienții cu obstrucție medioventriculară sunt adesea foarte simptomatici și, în mai multe studii, au prezentat un risc crescut de progresie spre insuficiență cardiacă și moarte subită cardiacă.[727-729] Aproximativ 25% dintre acești pacienți prezintă, de asemenea, anevrisme apicale (vezi *Secțiunea 7.1.5*)[580, 727,728,730]. Pacienții cu obstrucție în mijlocul cavității ventriculare stângi ar trebui tratați cu beta-blocante în doze mari, verapamil sau diltiazem, dar răspunsul este adesea suboptimal. Experiența limitată, în mare parte unicentrică, sugerează că obstrucția medioventriculară poate fi ameliorată prin miectomie transaortică, abordare transapicală sau incizii transaortică și transapicală combinate, cu rezultate bune pe termen scurt, dar cu supraviețuire pe termen lung incertă.

Anevrismele apicale ale ventriculului stâng, în sine, rareori necesită tratament. Unii pacienți dezvoltă tahicardie ventriculară monomorfă legată de cicatricea apicală adiacentă, care poate fi abordată prin cartografiere și ablație (vezi *Secțiunea 7.1.5*)[730,733]. Rareori, trombii sunt prezenți în interiorul anevrismului și ar trebui tratați cu anticoagulante orale pe termen lung.[734,735] Anticoagularea poate fi de asemenea luată în considerare la pacienții cu CMH și anevrisme apicale în absența trombilor documentați.[736,737]

7.1.4.2. Managementul simptomelor la pacienții fără obstrucție a tractului de ieșire al ventriculului stâng

7.1.4.2.1. Insuficiența cardiacă și angina. Managementul insuficienței cardiace la pacienții fără OTEVS ar trebui să urmeze recomandările Ghidurilor ESC din 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice, rezumate în *Secțiunea 6.10.2*. Scopul terapiei medicamentoase este de a reduce presiunile diastolice ale VS și de a îmbunătăți umplerea VS prin scăderea frecvenței ventriculare cu beta-blocante, verapamil sau diltiazem (ideal monitorizat prin înregistrare ECG ambulatorie) și utilizarea prudentă a diureticelor de ansă. Beta-blocantele sau blocantele canalelor de calciu ar trebui luate în considerare la pacienții cu episoade de angină de efort sau prelungită, chiar în absența OTEVS la repaus sau provocabilă sau a BCI obstructive. În absența OTEVS, utilizarea prudentă a nitraților orali poate fi luată în considerare. Ranolazina poate fi, de asemenea, luată în considerare pentru a ameliora simptomele la pacienții cu angină și fără dovezi de OTEVS.[738, 739]

Tabelul 22 - Recomandările pentru managementul anginei de efort la pacienții fără obstrucție în tractului de ieșire al ventriculului stâng

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Beta-blocantele și blocantele canalelor de calciu (verapamil sau diltiazem) ar trebui luate în considerare pentru a ameliora simptomele la pacienții cu angină, chiar în absența OTEVS sau a BCI obstructive.[740-744]	IIa	C
Nitrații orali pot fi luați în considerare pentru a ameliora simptomele la pacienții cu angină, chiar în absența unei BCI obstructive, dacă nu există OTEVS.	IIb	C
Ranolazina poate fi luată în considerare pentru a ameliora simptomele la pacienții cu angină, chiar în absența OTEVS sau a BCI obstructive.[738,739]	IIb	C

BCI, boală arterială coronariană; OTEVS, obstrucție a tractului de ieșire al ventriculului stâng.
[a]Clasa recomandării.
[b]Nivelul de dovezi.

7.1.4.2.2. Terapia de resincronizare cardiacă. Heterogenitatea regională a contracției și relaxării VS poate fi observată la pacienții cu CMH, iar disincronismul VS poate fi un marker de prognostic nefavorabil.[745] Datele privind impactul CRT asupra simptomelor, funcției VS și prognosticului la pacienții cu CMH non-obstructiv rămân limitate, dar noi dovezi au apărut de la *Ghidurile ESC din 2014 privind diagnosticul și managementul cardiomiopatiei hipertrofice*.[746,747] Există un singur studiu de mici dimensiuni care a utilizat un design crossover cu stimulare biventriculară și placebo și o analiză pre-stabilită stratificată în funcție de modificările volumului telediastolic al ventriculului stâng (VTDVS) în timpul efortului la începutul studiului.[748] Stimularea biventriculară a fost asociată cu creșteri semnificative ale VTDVS și volumului bătaie la pacienții care au avut o reducere a VTDVS la efort înainte de stimulare (secundară ameliorării interacțiunii ventriculare diastolice). Acest lucru s-a tradus în îmbunătățirea consumului maxim de oxigen (VO2) (1,4 mL/kg/min) și a scorurilor de calitate a vieții.[748] Împreună, acestea sugerează că răspunsurile in ceea ce privește simptomatologia la terapia de resincronizare cardiacă pot apărea la pacienți, dar acestea nu sunt asociate cu modificări consistente ale FEVS sau cu dovezi sugestive pentru o încetinire a progresiei către insuficiență cardiacă în stadiul terminal.

Ghidurile ESC 2021 privind stimularea cardiacă și terapia de resincronizare cardiacă recomandă utilizarea criteriilor standard pentru CRT la pacienții cu CMH.[724] Grupul de Lucru a considerat aceste criterii de utilitate limitată în CMH, deoarece patologia specifică a acestei boli presupune că pacienții cu afectarea contractilității au în mod excepțional o FEVS ≤35%. Recunoscând acest lucru ca o zonă de cercetare neacoperită, Grupul de Lucru sugerează o abordare mai pragmatică în care CRT ar putea fi luată în considerare la pacienții simptomatici cu afectare a ventriculului stâng (FEVS <50%) care îndeplinesc criteriile ESC ECG actuale (BRS, QRS 130–149 ms).Terapia de resincronizare cardiacă ar putea fi de asemenea luată în considerare la pacienții cu CMH și disfuncție sistolică care necesită stimulare ventriculară permanentă.[746] În conformitate cu *Ghidurile ESC 2021 privind stimularea cardiacă și terapia de resincronizare cardiacă*, Grupul de Lucru nu a inclus acestea ca recomandări specifice, având în vedere baza de dovezi limitată.

7.1.5. Prevenția morții subite cardiace în cardiomiopatia hipertrofică

În cele mai recente serii de pacienți adulți cu CMH, rata anuală de deces cardiovascular este raportată între 1 și 2%, iar MSC, insuficiența cardiacă și tromboembolismul sunt principalele cauze de deces.[749] Cel mai frecvent eveniment aritmic înregistrat este fibrilația ventriculară spontană (FV), dar sunt descrise și asistolia, blocul AV și activitatea electrică fără puls.[532, 750-754] La copiii cu CMH, deși studiile inițiale, de obicei din cohorte mici, selectate, raportau rate de MSC de până la 10% pe an, studiile mai recente, mai mari, populaționale, au arătat rate de MSC de 1.2–1.5% pe an.[81, 535, 758] Cu mult mai mici decât s-a crezut anterior, acest procent este încă cu peste 50% mai mare decât cel raportat în populațiile adulte cu CMH. Moartea subită cardiacă poate apărea rar sub vârsta de 6 ani.[81, 759]

Estimarea riscului de MSC este o parte integrantă a managementului clinic. Caracteristicile clinice asociate cu un risc crescut de MSC, folosite în ghidurile anterioare pentru a estima riscul sunt prezentate în *Tabelul 19*.

Tabelul 19 - Factori clinici majori asociați cu un risc crescut de moarte subită cardiacă

Factor de risc	Comentariu
Vârsta	• Efectul vârstei asupra MSC a fost examinat în mai multe studii[86,525,584,760–764] și două au arătat o asociere semnificativă, cu un risc crescut de MSC la pacienții mai tineri.[525,584] • Unii factori de risc par să fie mai importanți la pacienții mai tineri, în special TVNS,[765] HVS severă,[766] și sincopa neexplicată.[584] • Moartea cardiacă subită este foarte rară sub vârsta de 6 ani,[535,767] existând date care sugerează un vârf al MSC la copii cu CMH între 9 și 15 ani;[757] cu toate acestea, asocierea între vârsta la diagnostic și riscul de MSC în copilărie rămâne neclară.
TVNS	• TVNS (definită ca ≥3 bătăi ventriculare consecutive la ≥120 b.p.m. care durează <30 s) apare la 20–30% dintre pacienți în timpul monitorizării ECG ambulatorii și este un predictor independent de MSC.[81,525,535,590,764,765,768–773] • Nu există dovezi că frecvența, durata sau ritmul TVNS influențează riscul de MSC.[765,774] • TVNS care apare în timpul sau imediat după efortul fizic sunt foarte rare, dar poate fi asociată cu un risc crescut de MSC.[768]
Grosimea maximă a peretelui ventricular stâng (LV)	• Severitatea și extinderea HVS măsurate prin ETT sunt asociate cu riscul de MSC.[81,535,592,593,763,765,770–772,775–780] • Mai multe studii au arătat cel mai mare risc de MSC la pacienții cu o grosime maximă a peretelui de ≥30 mm; cu toate acestea, există puține date la pacienții cu hipertrofie extremă (≥35 mm).[525,592,763,765,769,781–784]
Antecedente familiale de moarte subită cardiacă la o vârstă fragedă	• În timp ce definițiile variază,[525,592,762,782] antecedentele familiale de MSC sunt considerate în mod obișnuit semnificative clinic atunci când unul sau mai multe rude de gradul întâi au murit subit la vârsta <40 de ani cu sau fără diagnostic de CMH, sau când a apărut MSC la o rudă de gradul întâi indiferent de vârstă, dar cu un diagnostic stabilit de CMH. • Antecedentele familiale de MSC nu par să fie un factor de risc independent pentru MSC în CMH-ul din copilărie.[81,535] Acest lucru se poate datora unei prevalențe mai mari a variantelor *de novo* în CMH-ul din copilărie, includerea bolii non-sarcomerice și/sau sub-raportarea antecedentelor familiale în cohorte pediatrice.
Sincopa	• Sincopa este frecventă la pacienții cu CMH, dar este dificil de evaluat, deoarece are multiple cauze.[785] • Sincopa non-neurocardiogenică, pentru care nu există o explicație după investigații, este asociată cu un risc crescut de MSC.[81,525,535,584,590,755,761,768,769,781,786–788] • Episoadele în decurs de 6 luni de la evaluare pot fi mai predictive pentru MSC.[584]
Diametrul atriului stâng (AS)	• Mai multe studii au raportat o asociere pozitivă între dimensiunea AS și MSC.[81,525,535,584,772,789] Nu există date despre asocierea dintre MSC și aria sau volumul AS. Măsurarea dimensiunii AS este de asemenea importantă în evaluarea riscului de FiA (a se vedea *Secțiunea 6.10.3*).
Obstrucția tractului de ieșire al ventriculului stâng (OTEVS)	• Mai multe studii au raportat o asociere semnificativă între OTEVS și riscul de MSC.[86,525,590,762,768,790] Rămân câteva întrebări fără răspuns, inclusiv importanța prognostică a OTEVS provocabilă și impactul tratamentului (medical sau invaziv) asupra MSC. • În CMH-ul din copilărie, există date conflictuale privind asocierea dintre OTEVS și riscul de MSC.[81,535,772,777]

FiA, fibrilație atrială; b.p.m., bătăi pe minut; ECG, electrocardiogramă; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; AS, atriu stâng; VS, ventricul stâng; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; OTEVS, obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului stâng; TVNS, tahicardie ventriculară nesusținută; MSC, moarte subită cardiacă; TTE, ecocardiografie transtoracică.

7.1.5.1. Anevrismele apicale ale ventriculului stâng

Anevrismele apicale ale ventriculului stâng sunt definite ca segmente cu pereți subțiri, diskinetice sau akinetice, ale porțiunii distale a ventriculului stâng și sunt adesea asociate cu un gradient medio-cavitar. Prevalența lor în rândul pacienților neselectați este incertă, dar au fost raportate la 3% din indivizii din Registrul prospectiv al CMH (HCMR).[124] Prima descriere a anevrismelor apicale VS în CMH sugera o asociere cu tahicardia ventriculară monomorfă susținută (SMVT)[730] —aspect identificat relativ rar în CMH — și mai multe studii au sugerat că aceastea sunt markeri utili ai riscului de MSC.[580, 728, 736, 737, 791, 792] Conform acestor date, anevrismele VS au fost incluse în ghidul recent al Asociației Americane de Cardiologie / Colegiului American de Cardiologie (AHA / ACC) pentru CMH din 2020, ca un factor independent de risc pentru MSC, iar prezența sa exclusivă a fost considerată ca fiind o indicație rezonabilă pentru implantarea unui ICD. În revizuire pentru acest ghid, au fost evaluate datele din două studii publicate și o meta-analiză (vezi *Datele suplimentare online, Tabelul S2*). Toate aceste studii au fost retrospective și numărul absolut de evenimente a fost prea mic pentru a evalua valoarea predictivă independentă a anevrismelor apicale. În două serii mici care au evaluat un subgrup selectat de pacienți cu obstrucție medioventriculară, nu a fost observată o creștere a incidenței MSC. În singura serie care furnizează o analiză detaliată a evenimentelor de MSC, majoritatea au fost reprezentate de intervenții ICD adecvate pentru TV monomorfă, sugerând un bias semnificativ de includere.[737] Nu în ultimul rând, o proporție mare din indivizii cu evenimente de MSC aveau și alți factori de risc importanți, inclusiv aritmii ventriculare susținute anterioare. Pe baza datelor actuale, Grupul de Lucru recomandă ca deciziile privind impantarea ICD să fie bazate pe o evaluarea individualizată a factorilor de risc și nu numai pe prezența unui anevrism apical VS.

7.1.5.2. Disfuncția sistolică a ventriculului stâng

Un număr mic de studii retrospective și două registre mai mari au examinat relația dintre prognosticul pacienților cu CMH și disfuncția sistolică a VS (cel mai frecvent definită prin o FEVS <50%) (vezi *Datele suplimentare online, Tabelul S3*). Toate studiile arată în mod constant o rată crescută a evenimentelor MSC la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng (LVSD) cuprinsă între 7 și 20% în comparație cu cea a pacienților cu funcție sistolică VS normală. Cu toate acestea, valoarea independent, suplimentară a LVSD în comparație cu instrumentele actuale de stratificare a riscului nu a fost investigată. Există doar un singur model multivariat care investighează relația independentă a LVSD cu riscul de evenimente MSC, dar covariabilele examinate au fost limitate (vârsta, sexul și timpul de urmărire).[315] Ca și în cazul altor factori de risc propuși recent în CMH, Grupul de Lucru își menține recomandarea de a estima mai întâi riscul de MSC folosind instrumentele HCM-SCD Risk și HCM Risk-Kids, și apoi de a utiliza prezența unei FEVS <50% în luarea deciziilor comune despre implantarea profilactică a ICD-ului, având în vedere lipsa de date robuste cu privire la impactul său asupra prognosticului.

7.1.5.3. Captarea tardivă de gadolinium la imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

În Ghidurile ESC din 2014 privind diagnosticul și managementul cardiomiopatiei hipertrofice, extinderea LGE pe CMR a fost considerată utilă în prezicerea mortalității cardiovasculare, dar datele de la acel moment erau considerate insuficiente pentru a susține utilizarea LGE în estimarea riscului de MSC. Între timp, au fost publicate mai multe studii (vezi *Datele suplimentare online, Tabelul S1*). În ansamblu, datele arată că LGE este frecvent întalnit însă, atunci când este extensiv (exprimat ca procent din masa VS), este asociat cu o creștere a riscului de MSC și alte evenimente, în special în prezența altor markeri de severitate a bolii, inclusiv disfuncția sistolică VS. O meta-analiză a aproape 3000 de pacienți din mai multe studii sugerează că prezența LGE este asociată cu un risc crescut de 2,32 ori de MSC/MSC resuscitată/declanșarea adecvată a ICD și cu o creștere de 2,1 ori a mortalității de orice cauză.[794] S-a sugerat că adăugarea LGE la algoritmul actual de moarte subită AHA/ACC sau la modelul de risc HCM-SCD îmbunătățește stratificarea pacienților care altfel sunt considerați cu risc scăzut sau intermediar.[793]

La fel ca și în 2014, persistă mai multe incertitudini. Acestea includ factorii de confuzie inevitabili în studiile retrospective care se îndreaptă către pacienții cu risc ridicat sau cei referiți specific pentru miectomia septală. De asemenea, rămâne în dezbatere metoda folosită pentru a cuantifica LGE cu tehnica a două deviații standard; singura validată în comparație cu necropsia.[605] Serii retrospective de RMN raportează, de asemenea, rate relativ ridicate ale evenimentelor, sugerând că acestea nu sunt reprezentative pentru spectrul larg al bolii. În HCRM, un studiu prospectiv RMN cu 2755 de pacienți, LGE a fost prezent la 50% dintre pacienți pe baza criteriilor vizuale și la 60% pe baza criteriilor de semnal pentru >6 SCD, dar doar 2% dintre pacienți aveau LGE >15% din masa VS[124]. În cel mai recent raport din registrul respectiv, au fost înregistrate 24 de decese de orice cauză după o medie de urmărire de 33,5 ± 12,4 luni (mediană: 36 de luni și interval 1–64 luni); iar relația cu LGE nu este raportată[795]. Există date foarte limitate cu privire la rolul RMN în plus față de algoritmele de evaluare a riscului validate în predicția riscului de MSC la copiii cu CMH[796,797].

În ansamblu, Grupul de Lucru menține recomandarea de a estima mai întâi riscul de MSC folosind calculatoarele de risc HCM-SCD. Pentru pacienții care se încadrează în categoria de risc scăzut până la intermediar, prezența LGE extensiv (≥15%) poate fi utilizată în luarea deciziilor comune cu privire la implantarea profilactică a unui ICD, recunoscând lipsa de date robuste privind impactul cuantificării cicatricii asupra estimării riscului personalizat generat de calculatoarele de risc HCM-SCD.

7.1.5.4. Răspuns anormal al tensiunii arteriale la efort

Aproximativ o treime dintre pacienții adulți cu HCM prezintă un răspuns anormal al presiunii arteriale sistolice la efort caracterizat prin hipotensiune progresivă sau lipsa de creștere a presiunii arteriale sistolice, cauzată de o scădere inadecvată a rezistenței vasculare sistemice și o rezervă cardiacă scăzută de flux.[798,799] Diverse definiții pentru răspunsul tensional anormal la pacienții cu CMH au fost raportate;[590, 765, 768, 782,] pentru scopurile acestui ghid, un răspuns anormal al presiunii arteriale este definit ca o lipsă de creștere a presiunii sistolice cu cel puțin 20 mmHg din repaus până la efort maximal sau o scădere de >20 mmHg față de presiunea maximă.[590, 765, 768, 782, 800]

Răspunsul anormal al tensiunii arteriale la efort poate fi asociat cu un risc mai mare de MSC la pacienții adulți cu

vârsta ≤40 de ani, dar valoarea predictivă pozitivă și semnificația prognostică la pacienții >40 de ani este necunoscută, iar datele recente au sugerat că, deși poate fi asociat cu o creștere a mortalității generale, în mare parte legată de insuficiența cardiacă, nu este în mod constant asociat cu un risc crescut de aritmie ventriculară sau MSC.[800, 801] Nu există dovezi care să sugereze că răspunsul anormal al presiunii arteriale la efort este asociat cu un risc mai mare de MSC la copiii cu CMH.[802] Prin urmare, Grupul de Lucru nu recomandă utilizarea răspunsului anormal al presiunii arteriale la efort ca indicație pentru implantarea primară a ICD la pacienții cu risc scăzut sau intermediar.

7.1.5.5. Variante sarcomerice

Un număr mic de studii au explorat valoarea prognostică a variantelor sarcomerice în CMH. În ciuda încercărilor inițiale de a clasifica variantele ca „maligne" sau „benigne",[803-807] niciun studiu nu a arătat un rol independent pentru anumite variante sarcomerice în preconizarea riscului de MSC. Variantele inițial clasificate ca „maligne" sau „benigne" pot avea o expresie fenotipică foarte diferită, chiar și între membrii aceleiași familii,[808-810] și, cum aceste variante sunt găsite adesea în familii individuale, evaluarea implicațiilor lor prognostice este problematică. De asemenea, prezența mai multor variante sarcomerice la un individ a fost sugerat că se asociază cu un prognostic mai prost[608, 811-813], în timp ce alte cohorte nu au raportat în mod constant această asociere.[807, 814-816] Studiile recente au evaluat rolul prognostic potențial al prezenței oricărei variante sarcomerice. Cel mai mare dintre acestea, cuprinzând 2763 de pacienți, a arătat un impact statistic semnificativ asupra prognosticului general la cei cu vs. fără o variantă sarcomerică, dar nu a evaluat asocierea sa specifică cu MSC.[238] Un studiu mai mic cu 512 probanți și 114 rude, dintre care 327 aveau o variantă sarcomerică cauzatoare de boală, a sugerat că prezența unei variante patogenice era asociată independent cu mortalitatea de orice cauză, cardiovasculară și prin insuficiență cardiacă, precum și cu MSC/MSC resuscitată (HR 2,88; IC 95%, 1,23-6,71).[817] Pacienții cu o variantă sarcomerică erau mai tineri și prezentau mai frecvent TVNS, sincope și OTEVS, iar asocierea cu MSC a pierdut semnificația statistică (HR 2,44; IC 95%, 0,99-6,01; P = 0,052) după ajustarea pentru ≥2 factori de risc clinici majori. Rolul variantelor sarcomerice ca predictor independent de MSC în cadrul modelelor de preconizare a riscului de MSC (de exemplu, Riscul HCM-SCD și Riscul HCM-Kids) rămâne de demonstrat. Pe baza datelor disponibile, Grupul de Lucru nu recomandă utilizarea prezenței unei variante sarcomerice pentru a ghida deciziile în ceea ce privește implantării ICD pentru prevenția primară la persoane cu un scor de risc scăzut sau intermediar pentru SCD.

7.1.5.6 Prevenția morții subite cardiace

Nu există date din studii randomizate pentru a susține utilizarea antiaritmicelor pentru prevenția MSC în CMH. Amiodarona a fost asociată cu o incidență mai mică a MSC într-un singur studiu observațional mic la pacienții cu tahicardie ventriculară nesustinută (TVNS) la monitorizarea Holter, dar datele observaționale sugerează că amiodarona adesea nu reușește să prevină MSC.[818,919] Disopiramida nu pare să aibă un impact semnificativ asupra riscului de MSC.[632] Cu toate acestea, beta-blocantele și/sau amiodarona sunt recomandate la pacienții cu un ICD care continuă să aibă aritmii ventriculare simptomatice, fibrilație atrială paroxistică sau șocuri recurente în ciuda tratamentului optim și a reprogramării dispozitivului.[820]

Nu există studii randomizate sau modele prospective validate statistic care să poată fi utilizate pentru a ghida implantarea ICD la pacienții cu CMH. Recomandările se bazează în schimb pe studii de cohortă observaționale, retrospective, care au stabilit relația dintre caracteristicile clinice și prognostic. *Ghidurile ESC din 2014 privind diagnosticul și managementul cardiomiopatiei hipertrofice* au recomandat un model de preconizare a riscului — HCM Risk-SCD (https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd) — care oferă estimări de risc individualizate și cantitative folosind o abordare fenotipică îmbunătățită.[525] Această abordare a fost ulterior validată în cohorte independente și o meta-analiză a datelor disponibile publicate, relevante pentru *ghidul ESC din 2014 privind diagnosticul și managementul cardiomiopatiei hipertrofice* a arătat că estimările consolidate sunt concordante cu riscul observat de MSC la pacienții desemnați ca având un risc mare sau scăzut.[821-824] În cazul copiilor, stratificarea riscului pentru MSC a fost tradițional bazată pe factori de risc extrapolați din CMH la adulți, dar această abordare nu identifică copiii cei mai expuși riscului de MSC. În 2019, primul model de risc specific pediatric validat pentru MSC a fost dezvoltat (HCM Risk-Kids; https://hcmriskkids.org), folosind o abordare similară cu HCM Risk-SCD,[81, 825] și de atunci a fost validat extern independent.[535, 797, 826] Un model similar de predicție a riscului pediatric (PRIMaCY Childhood HCM Sudden Cardiac Death Risk Prediction tool) a fost de asemenea dezvoltat, folosind parametri clinici similari și cu o acuratețe raportată similară cu HCM Risk-Kids (https://primacy.shinyapps.io/calculator/).[535]

În această actualizare, Grupul de Lucru menține principiul de estimare a riscului folosind scorul validat HCM Risk-SCD ca prim pas în prevenția morții subite la pacienții cu vârsta de 16 ani sau mai mult, și recomandă utilizarea unui scor de risc validat (de exemplu, scorul HCM Risk-Kids) pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani. Acest lucru este în contrast cu *Ghidul AHA/ACC din 2020 pentru diagnostic și tratament al pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică*,[793] în care scorul de risc este considerat un ajutor pentru un proces de luare a deciziilor comune pentru implantarea ICD la pacienții cu factori clinici de risc. Această abordare a AHA/ACC, în parte, a reflectat preocuparea legată de faptul că un scor de risc nu ține cont de percepția și acceptarea individuală a pacientului pentru pragurile pre-stabilite pentru intervenția medicală, precum și omiterea factorilor de risc clinici, cum ar fi afectarea sistolică a VS din modelul HCM Risk-SCD.

Grupul de Lucru recunoaște provocările asociate definirii pragurilor universale pentru riscul acceptabil, dar consideră că bazarea pe o estimare a riscului necuantificată nu rezolvă această dilemă. În schimb, Grupul de Lucru recomandă luarea deciziilor împărtășite mai deschis, bazată pe date din viața reală, precum și pe preferințele, credințele, circumstanțele și valorile individuale. Lacunele în dovezi sunt recunoscute și ar trebui să fie împărtășite cu pacienții. De asemenea, riscurile concurente legate de boală (insuficiența cardiacă, accidentul vascular cerebral) și de vârstă și comorbidități, precum și complicațiile legate de dispozitiv, ar trebui discutate.[726,827,828] Critic, Grupul de Lucru solicită dezvoltarea de instrumente îmbunătățite de luare a deciziilor pentru pacienți, adaptate special pentru beneficiarii

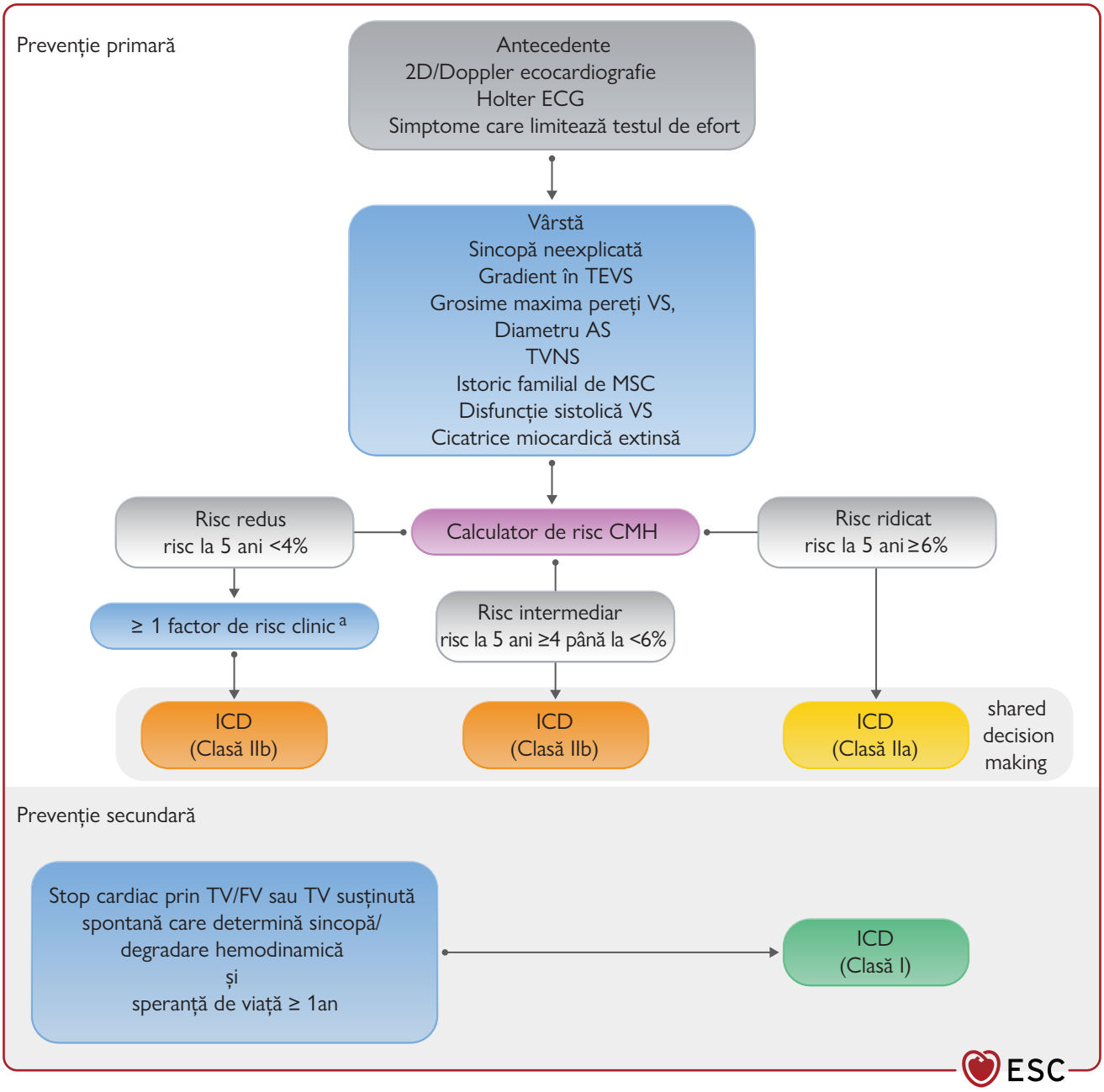

Figura 16 Diagramă pentru implantarea ICD la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. 2D, bidimensional; RMN, rezonanță magnetică cardiacă; ECG, electrocardiogramă; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; ICD, defibrilator cardioverter implantabil; LGE, captare tardivă de gadoliniu; VS, ventricul stâng; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; TVNS, tahicardie ventriculară nesusținută; MSC, moarte subită cardiacă; VF, fibrilație ventriculară; TV, tahicardie ventriculară. a Factori de risc clinici: LGE extensiv (>15%) la CMR; LVEF <50%

îngrijirii, precum și instrumente de suport decizional mai tradiționale pentru practicienii din domeniul sănătății.

Figura 16 rezumă recomandările pentru implantarea în prevenția primară a unui ICD la pacienții cu CMH din fiecare categorie de risc. Acestea iau în considerare nu doar riscul statistic absolut, ci și vârsta și starea generală de sănătate a pacientului, factorii socio-economici și impactul psihologic al terapiei. Recomandările sunt menite să fie suficient de flexibile pentru a ține cont de scenariile care nu sunt cuprinse de modelele de risc HCM Risk-SCD sau HCM Risk-Kids. Aceste modele nu ar trebui utilizate la sportivii de performanță sau la persoanele cu boli metabolice/infiltrative (de exemplu, boala Anderson–Fabry) și sindroame (de exemplu, sindromul Noonan). Modelele nu folosesc gradienții din TEVS induși de exercițiu și nu au fost validate înainte și după miectomie. Modelul de risc HCM Risk-SCD a fost validat într-un singur studiu la pacienții adulți urmăriți după ASA,[829] și un studiu recent a sugerat că HVS sever și obstrucția reziduală în TEVS sunt asociate cu un risc crescut de MSC după ASA, cu un C-statistic modest de 0,68.[830]

Tabelul 23 — Recomandări suplimentare pentru prevenția morții subite cardiace la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Prevenție secundară		
Implantarea unui ICD este recomandată la pacienții care au supraviețuit unui stop cardiac datorat TV sau FV, sau care prezintă TV spontană susținută cu compromitere hemodinamică.[532, 534, 726, 831, 832]	I	B
Prevenție primară		
Se recomandă utilizarea calculatorului HCM Risk-SCD pentru estimarea riscului de moarte subită la 5 ani la pacienții cu vârsta ≥16 ani pentru prevenție primară.[525, 821-824]	I	B

Se recomandă utilizarea modelelor validate de predicție a riscului specific pediatric (de exemplu, HCM Risk-Kids) pentru estimarea riscului de moarte subită la 5 ani la pacienții cu vârsta <16 ani pentru prevenție primară.[81,833]	I	B
Se recomandă evaluarea riscului de MSC pe o perioadă de 5 ani la prima evaluare și reevaluarea acestuia la intervale de 1–2 ani sau ori de câte ori apare o modificare a stării clinice.[525]	I	B
Implantarea unui ICD ar trebui luată în considerare la pacienții cu un risc estimat de moarte subită la 5 ani de ≥6%, după o evaluare clinică detaliată care ia în considerare: (i) riscul pe viață al complicațiilor; (ii) riscul concurent de mortalitate din cauza bolii și comorbidităților; ȘI (iii) impactul unui ICD asupra stilului de viață, statutului socio-economic și sănătății psihologice.[81, 521, 525, 726, 832, 833]	IIa	B
La pacienții cu anevrisme apicale VS, decizia implantării în prevenție primară a unui ICD ar trebui să se bazeze pe evaluarea riscului folosind HCM Risk-SCD sau un instrument validat de predicție a riscului pediatric (de exemplu, HCM Risk-Kids) și nu numai pe prezența anevrismului.[580, 728, 737, 791, 792]	IIa	B
Implantarea unui ICD poate fi luată în considerare la pacienții individuali cu un risc estimat la 5 ani de MSC între ≥4% și <6%, după o evaluare clinică detaliată care ia în considerare riscul pe viață al complicațiilor și impactul unui ICD asupra stilului de viață, statutului socio-economic și sănătății psihologice.[81, 521, 525, 726, 832, 833]	IIb	B
Pentru pacienții care se încadrează în categoria de risc scăzut (<4% riscul estimat la 5 ani de MSC), prezența LGE extensiv (≥15%) la RMN poate fi luată în considerare în luarea deciziilor împărtășite cu pacienții despre implantarea profilactică a ICD-ului, recunoscând lipsa de date solide privind impactul cuantificării cicatricilor asupra estimărilor de risc personalizate generate de HCM Risk-SCD sau un model pediatric validat (de exemplu, HCM Risk-Kids).[141, 796, 797, 834-841]	IIb	B
Pentru pacienții care se încadrează în categoria de risc scăzut (<4% riscul estimat pe 5 ani de SCD), prezența LVEF <50% poate fi luată în considerare în luarea deciziilor împărtășite cu pacienții despre implantarea profilactică a ICD-ului, recunoscând lipsa de date solide privind impactul disfuncției sistolice asupra estimărilor de risc personalizate generate de HCM Risk-SCD sau un model pediatric validat (de exemplu, HCM Risk-Kids).[89, 315,841-844]	IIb	B

RMN, rezonanță magnetică cardiacă; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; ICD, defibrilator cardioverter implantabil; LGE, captare tardivă de gadoliniu; VS, ventricul stâng; FEVS, fracția de ieșire a ventriculului stâng; MSC, moarte cardiacă subită; FV, fibrilație ventriculară; TV, tahicardie ventriculară.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de dovezi.

7.2. Cardiomiopatia dilatativă

7.2.1 Diagnostic

7.2.1.1 Cazul index

Cardiomiopatia dilatativă este definită prin prezența dilatării și a disfuncttei VS, neexplicate prin condiții de umplere anormală sau boală coronariană ischemică. Dilatarea de ventricul stâng este definită prin diametrul telediastolic VS sau volumul telediastolic VS >2 z peste valorile medii corectate pentru suprafața corporală, sex și/sau vîrstă. Pentru adulți, valorile care definesc dilatarea VS sunt diametrul telediastolic mai mare de 58 mm la bărbați și mai mare de 52 mm la femei, respectiv volumul telediastolic ≥75 mL/m2 la bărbați și ≥62 mL/m2 la femei, conform ecocardiografiei transtoracice[9,845,846]. Disfuncția sistolică globală a VS este definită prin FEVS<50% [9].

7.2.1.2 Membrii familiei

Evaluarea clinică a rudelor adesea relevă anomalii ușoare non-diagnostice care se suprapun cu variante ale normalului sau imită modificările observate în alte boli mai comune, cum ar fi hipertensiunea arteriala și obezitatea. În acest context, prezența izolată a dilatării ventriculului stâng cu funcție sistolică prezervată sau asocierea cu o mutație cauzală este suficientă pentru diagnosticul de cardiomiopatie dilatativă la un membru al familiei. Modificările electrocardiografice sau imagistice în contextul unui istoric familial de cardiomiopatie dilatativă sunt sugestive pentru prezența bolii și necesită urmărire atentă [9,75,817]. În absența informațiilor genetice concludente într-o familie, cardiomiopatia dilatativă este considerată familială dacă: (i) una sau mai multe rude de gradul întâi sau al doilea au cardiomiopatie dilatativă; sau (ii) există moarte subită cardiacă la orice vârstă a unei rude de gradul întâi cu un diagnostic stabilit de cardiomiopatie dilatativă.

7.2.1.3 Diagnostic

Investigatiile cheie utilizate in diagnosticul cardiomiopatiei dilatative sunt descrise în *Secțiunea 6* și includ istoricul medical și familial, teste de laborator, ECG, monitorizare Holter, imagistică cardiacă și teste genetice. Ecocardiografia este fundamentala pentru diagnostic, iar RM-ul cardiac oferă informații morfologice și prognostice mai detaliate. De asemenea, ar trebui luate în considerare teste de laborator suplimentare, teste de efort, biopsia miocardică endomiocardică (BEM), tomografia computerizată cardiacă și cateterismul cardiac, așa cum este detaliat în *Secțiunea 6*.

7.2.1.4. Ecocardiografia

Ecocardiografia transtoracică este recomandată pentru toți pacienții cu CMD deoarece oferă informații relevante despre anatomia globală și regională, funcția și hemodinamica ventriculului stâng, bolile valvulare asociate, funcția ventriculului drept, presiunea arteriala pulmonară, geometria atrială și alte caracteristici associate[71]. Tehnicile avansate de ecocardiografie (Doppler tisular și imagistica deformării miocardice) pot permite detectarea precoce a disfuncției miocardice subclinice în situații speciale (de exemplu, purtătorii de mutații, pacienții care au efectuat chimioterapie cu efect cardiotoxic cunoscut) [71,74].

Agenții de contrast pot fi luați în considerare pentru o delimitare mai bună a endocardului, pentru a ilustra mai bine prezența hipertrabeculației, sau pentru a exclude tromboza intraventriculară. Ecocardiografia transesofagiană este rareori necesară, cu excepția cazurilor în care există trombi atriali la pacienții cu fibrilație atrială sau pentru evaluarea funcției valvulare și ghidarea intervențiilor transcateter în cazul pacienților cu regurgitare mitrală sau tricuspidiană secundară concomitentă.

7.2.1.5. Rezonanța magnetică cardiacă

Rezonanța magnetică cardiacă oferă informații suplimentare despre caracterizarea țesutului miocardic la pacienții cu CMD, inclusiv prezența edemului, care poate sugera o cauză miocarditică sau inflamatorie, și LGE (contrast tardiv la

administrarea de Gadolinium), pentru a determina prezența și extinderea fibrozei miocardice, precum și distribuția acesteia, care poate permite excluderea infarctului miocardic și poate sugera etiologii specifice (de exemplu, distribuția subepicardică în formele post-miocarditice, distribuție parcelară în sarcoidoză, extensivă în regiunea inferolaterală în distrofinopatii, la nivelul septului în segmentul mijlociu în cazul purtătorilor de mutații LMNA și circumferențială, sub formă de inel (ring like) în cazul mutațiilor trunchiate în gena DSP și FLNC) (vezi *Secțiunea 7.3*)[71,847]. Distribuția și extinderea leziunilor de LGE au valoare prognostică în ceea ce priveste aritmiile, cât și pentru severitatea insuficienței cardiace[137,848]. Secvențele dedicate T2* caracterizează depunerea de fier la nivel miocardic, fiind utile pentru diagnosticul hemocromatozei.[71]

7.2.1.6. Imagistica nucleară

Există un rol limitat pentru imagistica cu radionuclizi în CMD. Măsurarea captării de 18F-fluorodeoxiglucoză (18F-FDG) folosind PET, cu aspect de captare FDG focal sau focal-difuz, în special dacă există captare anormală concomitentă de 18F-FDG-PET în țesuturile extracardiace, poate fi utilă în diagnosticul sarcoidozei cardiace.[849]

Tabelul 20. Cauze non-genetice ale cardiomiopatiei dilatative

Infecțioase (post-miocardită)
Virală (enterovirusuri, adenovirusuri, echovirusuri, virusuri herpes, parvovirus B19, HIV, SARS-CoV-2, etc.)
Bacteriană (boala Lyme)
Micobacteriană
Fungică
Parazitară (boala Chagas)
Toxice și suprasolicitare
Alcool (etanol)
Cocaină, amfetamine, ecstasy
Cobalt
Steroizi anabolici/androgenici
Hemocromatoză și alte cauze de suprasarcină cu fier
Endocrinologice
Hipotiroidism și hipertiroidism
Boala Cushing/Addison
Faeocromocitom
Acromegalie
Diabet zaharat
Deficiențe nutriționale
Deficiență de seleniu
Deficiență de tiamină (Beri-Beri)
Deficiență de zinc și cupru
Deficiență de carnitină
Dezechilibre electrolitice
Hipocalcemie
Hipoposfatemie
Peripartum
Boli autoimune
Miocardită cu celule gigante
Inflamatorie (miocardită dovedită prin biopsie, non-infecțioasă)
Granulomatoză eosinofilică cu poliangiită
Lupus eritematos sistemic
Sarcoidoză
Artrită reumatoidă
Boala celiacă
Ciroza biliară primară
Miastenia gravis
Pemfigus pemfigoid
Boala Crohn
Colită ulcerativă
Polimiozită/dermatomiozită
Artrită reactivă
Medicamente
Medicamente antineoplazice Antracicline; antimetaboliti; agenți alchilanti; Taxol; agent hipometilanti; anticorpi monoclonali; inhibitori de tirozin kinază; agenți imunomodulatori
Medicamente psihotrope Clozapină, olanzapină; clorpromazină, risperidonă, litiu; metilfenidat; antidepresive triciclice
Alte medicamente Acid trans retinoic; agenți antiretrovirali; fenotiazine

HIV, virusul imunodeficienței umane; SARS-CoV-2, coronavirusul sindromului respirator acut sever.

7.2.2. Testare genetică și screening familial

Etiologia CMD este extrem de heterogenă și include cauze moștenite (genetice/familiale) și cauze dobândite.[9,545,850,851] Cauzele directe ale CMD includ variantele patogene genetice, toxine, autoimunitate, infecții, boli de stocare și tahiaritmii. Variantele genetice monogenice care determină CMD sunt extrem de heterogene și implică multe gene și diverse cai. Mai mult, doar 30–40% dintre cazurile de CMD sunt datorate mutațiilor patogene rare, cu o contribuție semnificativă a variantelor poligenice/comune în această populație. În plus, factorii modificatori ai bolii pot juca un rol în accentuarea fenotipului CMD.[7,9,850] Acești factori pot fi epigenetici sau dobândiți, spre exemplu sarcina, hipertensiunea arteriala, consumul excesiv de alcool, toxinele și pot agrava sau declanșa CMD.[42-44]

Este important să se ia în considerare interacțiunea dintre cauzele genetice și cele dobândite în diagnosticul CMD. Identificarea unei cauze dobândite nu exclude prezența unei mutații genetice cauzative subiacente, în timp ce aceasta din urmă ar putea necesita o cauză dobândită suplimentară și/sau un factor modificator al bolii pentru a se manifesta. În cadrul genelor care pot cauza CMD, există gene puternic asociate cu CMD classic, care au fost recent clasificate[189], și de asemenea, altele asociate clasic cu ARVC, dar care pot asocia frecvent dilatarea ventriculului stâng și disfuncție predominant ventriculară stângă.

În plus, genele associate cu hipertrabeculația/non-compactarea de VS (de exemplu, NKX2.5 și PRDM16), sau cele care pot cauza CMD cu sau fără implicare scheletică (cum ar fi DMD sau EMD), ar trebui, de asemenea, considerate gene asociate CMD și examinate, în special dacă fenotipul este concordant. Cele mai comune cauze genetice și dobândite ale CMD sunt prezentate în *Tabelul 10* și *Tabelul 20*. Liste detaliate ale cauzelor CMD au fost prezentate anterior.[9,852]

7.2.2.1. Testarea genetică

Variantele genetice cauzative sunt prezente la aproximativ 40% din pacienții cu CMD conform cohortelor contemporane[185,186,853,854], respectiv 10-15% în cazurile de CMD indusă de chimioterapie, alcoolism sau peripartum.[42-44] Cu toate că prevalența mutatiilor genetice este mai mare în CMD familial, variantele genetice cauzative sunt identificate și în peste 20% din cazurile de CMD non-familial.[185,854,855] Identificarea unei variante genetice cauzative la un pacient cu CMD permite o mai bună predicție a evoluției și progresiei bolii, poate contribui la stabilirea indicației de implant a

unui dispozitiv intracardiac, permite consilierea genetică și screeningul familial pentru membrii familiei. Mai mult, testarea genetică are implicații pe termen lung în ceea ce privește eficiența costurilor prin identificarea rudelor cu genotip pozitiv și astfel, reducerea numărului de membri ai familiei care necesită urmărire clinică periodica.[229] Testarea genetică poate fi, prin urmare, benefică la toți pacienții cu CMD, inclusiv în cazul copiilor [856,857] și a celor cu CMD indus de alcool/chimioterapie sau peripartum. În cazul în care resursele sunt limitate, scorurile concepute pentru identificarea pacienților cu CMD cu o probabilitate mare de genotip pozitiv (de exemplu, scorul de genotip CMD Madrid [https://madridDCMscore.com]) pot fi luate în considerare pentru a prioritiza testarea genetică.[858] De menționat că vârsta nu ar trebui să fie un factor limitativ atunci când se decide care pacienți cu CMD ar trebui să fie supuși testării genetice.[185,858,859] Recomandările pentru screeningul clinic, consilierea și testarea genetica sunt descrise în *Secțiunile 6.8.3 și 6.11*. O evaluare mai detaliată a defectelor de conducere sau a aritmiei, care poate fi o prezentare precoce a anumitor subtipuri genetice de CMD, ar trebui luată în considerare în contextul anumitor variante genetice (de exemplu, LMNA, EMD, DES). Rezonanța magnetică cardiac ar trebui, de asemenea, să fie luată în considerare la rudele cu funcție cardiacă normală care sunt purtătoare de variante genetice cauzale asociate cu un risc crescut de MSC (de exemplu, FLNC, DES, DSP, PLN, LMNA, TMEM43, RMB20). În cazul în care nu există alți membri ai familiei cu CMD, în afară de proband, evaluarea periodică a rudelor de gradul întâi trebuie să urmeze aceleași intervale în funcție de vârstă (a se vedea *Secțiunea 6.11*), dar încetarea evaluării periodice a supravegherii în familiile în care nu a fost identificată o variantă genetică ar putea fi luată în considerare în cazul rudelor de gradul întâi cu vârsta ≥50 de ani cu ECG normal și teste imagistice cardiace normale.

Tabelul 21 Genotipuri cu risc ridicat și predictori asociați morții subite cardiace

Genă	Rata anuală de SCD	Predictori ai MSC
LMNA[185,186,438,541,865,878,879]	5–10%	Risc estimat pe 5 ani de aritmie amenințătoare pentru viață utilizând scorul de risc LMNA (https://lmna-risk-vta.fr)
FLNC-variante trunchiate[866,867,880]	5–10%	LGE pe RMC LVEF < 45%
TMEM43[868,881]	5–10%	Masculin Feminin și oricare dintre următoarele: LVEF <45%, NSVT, LGE la RMC, >200 VE pe ECG Holter de 24h
PLN[542,882,883]	3–5%	Risc estimat pe 5 ani de aritmie amenințătoare pentru viață utilizând scorul de risc PLN (https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny) LVEF < 45% LGE la RMC NSVT
DSP[185,186]	3–5%	LGE la RMC LVEF < 45%
RBM20[869]	3–5%	LGE la RMC LVEF < 45%

RMC, rezonanță magnetică cardiacă; DSP, desmoplakin; ECG, electrocardiogramă; FLNC, filamin C; LGE, acumulare tardivă de gadoliniu; LMNA, lamin A/C; LVEF, fracția de ejecție a ventriculului stâng; MSC, moarte subită cardiacă; NSVT, tahicardie ventriculară nesusținută; PLN, fosfolamban; RMB, proteină cu motiv de legare a ARN-ului; VE, bătăi ectopice ventriculare

7.2.3. Evaluarea simptomelor

Pacienții cu CMD dezvoltă adesea simptome de insuficiență cardiacă, desi acest lucru poate apărea la mulți ani după apariția modificărilor ECG sau a ecocardiografiei. Evaluarea simptomelor la pacienții cu cardiomiopatii este descrisă în *Secțiunea 6.10.1*.

7.2.4. Management

Managementul insuficienței cardiace și al altor manifestări ale CMD a fost descris în *Ghidul ESC 2021 pentru diagnosticul* și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice, *Ghidul ESC 2020*

pentru diagnosticul si tratamentul fibrilatiei atriale și *Ghidul ESC 2021 privind stimularea cardiacă și terapia de resincronizare cardiacă*.[69,336,724] În aceste ghiduri, recomandările sunt, în general, independente de etiologia insuficienței cardiace, a fibrilației atriale și a altor prezentări clinice. Ca atare, deși acestea rezumă baze de date și studii mari și solide, recomandările de tratament trebuie considerate ca fiind generice și nu specifice diferitelor forme de CMD genetică.

Cu toate acestea, pe măsură ce cohorte mari de CMD genetice cu caracteristici genetice uniforme

sunt relativ rare, studiile clinice cu putere adecvată în cardiomiopatii sunt limitate. Prin urmare, pentru gestionarea simptomelor pacienților cu CMD, grupul operativ recomandă aplicarea *Ghidului ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice*, care conține recomandări de tratament pentru pacienții cu semne și simptome de insuficiență cardiacă.[69]

Recomandările de tratament pentru disfuncția sau dilatarea asimptomatică a ventriculului stâng sunt limitate și reprezintă o provocare pentru CMD genetică, unde o proporție semnificativă a pacienților sunt tineri, fără simptome sau cu simptome ușoare, iar pacienții asimptomatici sunt frecvent descoperiți în cadrul screeningului familial în cascadă. Recomandările pentru managementul farmacologic al simptomelor insuficienței cardiace la pacienții cu cardiomiopatii sunt descrise în *Secțiunea 6.10.2*.

7.2.5. Prevenția morții subite cardiace în cardiomiopatia dilatativă

Predicția morții subite cardiace (MSC) este un aspect provocator al îngrijirii clinice la pacienții cu CMD. Defibrilatoarele cardiace implantabile sunt eficiente în tratarea aritmiilor ventriculare potențial letale și în prevenirea MSC, dar sunt, de asemenea, asociate cu complicații, în special la pacienții tineri, care vor necesita mai multe înlocuiri pe parcursul vieții (vezi *Secțiunea 6.10.5*).

7.2.5.1. Prevenția secundară a morții subite cardiace

Defibrilatoarele cardiace implantabile reduc mortalitatea în rândul supraviețuitorilor unui stop cardiac și la pacienții care au experimentat aritmii ventriculare susținute cu deteriorare hemodinamică. [531] ICD-ul este recomandat la astfel de pacienți atunci când scopul este creșterea supraviețuirii; decizia de implantare ar trebui să ia în considerare opinia pacientului și calitatea vieții acestuia, precum și absența altor boli care ar putea cauza decesul în anul următor.

7.2.5.2. Prevenția primară a morții subite cardiace

Studiile clinice randomizate disponibile care au analizat utilitatea ICD-urilor în prevenția MSC și îmbunătățirea supraviețuirii au inclus doar pacienți cu FEVS ≤35%, cu rezultate

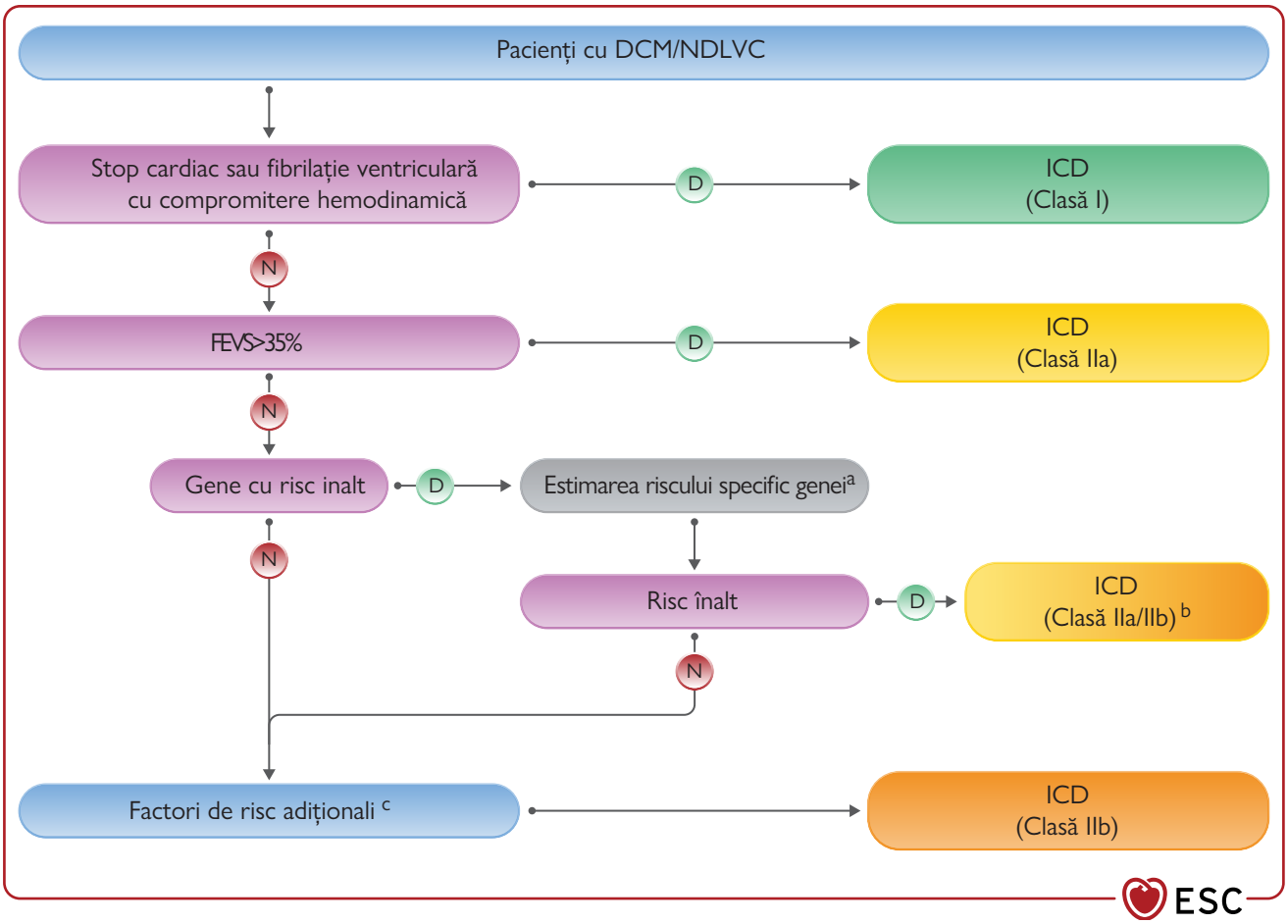

Figura 17 Implantarea defibrilatoarelor implantabile (ICD) la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă (DCM) sau cardiomiopatie ventriculară stângă non-dilatativă (NDLVC). CMR, rezonanță magnetică cardiacă; DCM, cardiomiopatie dilatativă; ICD, defibrilator cardioverter implantabil; LGE, captare tardiva de gadolinium; LVEF, fracție de ejecție a ventriculului stâng; NDLVC, cardiomiopatie ventriculară stângă non-dilatativă; VE, extrasistole ventriculare; VT, fibrilație ventriculară.
[a]Vezi Tabelul 21.
[b]Puterea recomandării depinde de genă și context.
[c]Factorii de risc suplimentari includ sincopa, prezența LGE pe RM.

contradictorii. În timp ce un studiu care a inclus atât pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică ischemică, cât și non-ischemică, a arătat o reducere a mortalității, [860] studiile care au inclus doar pacienți fără boală coronariană ischemică nu au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a riscului general de mortalitate, deși a existat o reducere absolută a MSC la pacienții cu ICD, iar analiza subgrupurilor a sugerat că a existat un beneficiu de supraviețuire la pacienții ≤70 de ani. [861,862] Cu toate acestea, într-o meta-analiză recentă a studiilor care au examinat eficiența ICD-urilor în CMD, s-a observat un beneficiu de supraviețuire, deși efectul a fost modest în comparație cu pacienții cu FEVS ≤35% și BCI.[863] Deși FEVS ≤35% a fost raportată ca un marker independent de risc pentru deces de orice cauză și deces cardiac în CMD, aceasta a demonstat o capacitate modestă de a identifica pacienții cu CMD cu risc mai mare de MSC, sugerând că anumți factori suplimentari ar trebui luați în considerare atunci când se decide implantarea unui ICD într-o boală cu o heterogenitate etiologică semnificativă. Studii recente privind istoria naturală a bolii sugerează că fenotipul joacă un rol în riscul de SCD, pacienții purtători de variante cauzatoare de boală în genele PLN, DSP, LMNA, FLNC, TMEM43 și RBM20 având o rată substanțial mai mare de evenimente aritmice majore comparativ cu alte cauze de CMD, indiferent de FEVS.[440,542,864–870] Un studiu retrospectiv recent care a inclus 1161 de indivizi a arătat că pacienții cu CMD și variante genetice P/LP cauzatoare au o evoluție clinică mai gravă și o rată mai mare de evenimente aritmice majore comparativ cu pacienții cu CMD fără aceste variante genetice, în special pacienții cu CMD cu FEVS ≤35%.[185] Studiul a observat, de asemenea, un risc mai mare de evenimente aritmice majore la pacienții cu CMD afectați de variante cauzatoare în anumite genotipuri, indiferent de FEVS. Genele asociate cu un risc mai mare de aritmii includ gene care codifică învelișul nuclear (LMNA, EMD, TMEM43), proteine desmozomale (DSP, DSG2, DSC2, PKP2) și anumite proteine citoscheletice.[185] Împreună, aceste date sugerează că pacienții cu CMD care prezintă variante cauzatoare în gene cu risc ridicat (LMNA, EMD, TMEM43, DSP, RBM20, PLN, variante truncante FLNC) ar trebui considerați ca având un fond genetic de risc înalt pentru MSC și ar trebui luată în considerare implantarea unui ICD pentru prevenția primară, la valori prag ale FEVS mai mari de 35%, în special în prezența unor factori de risc suplimentari (de exemplu, TVNS, extrasistolie ventriculară impotantă, sex masculin, LGE semnificativ, variantă genetică specifică). Pentru unele genotipuri cu risc ridicat (de exemplu, LMNA [https://lmna-risk-vta.fr][541]), au fost dezvoltate scoruri de predicție a riscului specifice genei (sau, în cazul variantei PLN p.Arg14del, scoruri specifice variantei [https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny][542]) care iau în considerare caracteristicile genotipice și trăsăturile

fenotipice suplimentare. Acolo unde aceste scoruri sunt disponibile, ele ar trebui utilizate pentru a ghida implantarea ICD pentru prevenția primară *(Figura 17)*. Așa cum s-a discutat în *Secțiunea 7.1.5*, Grupul de Lucru recunoaște provocările asociate cu definirea unor praguri universale pentru un risc acceptabil în diferite fenotipuri de cardiomiopatie, dar consideră că o abordare similară celei utilizate în stratificarea riscului pentru CMH este rezonabilă. Deși Ghidurile ESC din 2022 pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenția morții subite cardiace au sugerat un prag mai ridicat de risc de 10% la 5 ani pentru a ghida implantarea ICD pentru prevenția primară la pacienții cu CMD și mutații LMNA[3], Grupul de Lucru recomandă ca luarea deciziilor să fie bazate pe date din viața reală, precum și pe preferințele, credințele, circumstanțele și valorile individuale. Lacunele în dovezi ar trebui împărtășite cu pacienții, iar riscurile concurente legate de boală (exemplu insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral), de vârstă, comorbidități, precum și de complicațiile legate de dispozitive, ar trebui de asemenea, discutate. În sprijinul acestui fapt, un studiu recent care a validat calculatorul de risc LMNA-VTA a supraestimat riscul aritmic atunci când a folosit un prag de risc prezis la 5 ani de ≥7% (specificitate 26%, C-statistic 0.85), în ciuda unei sensibilități ridicate. [871]

Este important de menționat că există și date care sugerează că alte genotipuri (de exemplu, variante trunchiante TTN) sunt asociate cu recuperarea FEVS conform criteriilor standard de insuficiență cardiacă din *Ghidurile ESC din 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice*. [185,867,872]

La pacienții fără un genotip cu risc ridicat și cu FEVS >35%, prezența și extinderea fibrozei miocardice identificate prin LGE la imagistica RM pot fi utile în stratificarea riscului la pacienții cu CMD. Captarea tardivă de gadoliniu este observată la 25-35% dintre pacienții cu CMD și prezența sa este un marker puternic de risc pentru aritmiile ventriculare și mortalitatea de orice cauză, atât în studii retrospective, cât și prospective. Un studiu prospectiv recent, care a inclus 1020 de pacienți cu CMD urmariți pe o perioadă mediană de 5,2 ani, a arătat că cicatricea miocardică are o valoare prognostică puternică și incrementală pentru predicția MSC, în timp ce FEVS ≤35% nu a fost asociată cu MSC.[138] Într-un alt studiu, a fost dezvoltat un calculator de risc care, printre altele, a încorporat prezența LGE la imagistica prin RM cardiacă[540], însă acesta nu a fost încă validat extern. Există cel puțin două studii în desfășurare privind implantul ICD în funcție de prezența cicatricii la imagistica RM, incluzând pacienți cu CMD (NCT04558723 și NCT03993730), dar opinia Grupului de Lucru este că nivelul existent de dovezi poate susține utilizarea LGE pentru a ghida implantarea ICD la anumite subgrupuri de pacienți cu CMD *(Figura 17)*. Factorii de risc suplimentari, cum ar fi sincopa sau prezența TVNS și încărcătura extrasistolică ventriculară, pot de asemenea contribui la ghidarea implantării ICD în prevenția primară a MSC.

În prezent, nu există date care să susțină o valoare prag pentru încărcătura extrasistolică ventriculară, aceasta fiind luată în considerare în functie de genotipul de bază și alți factori clinici. [542,867,872] La pacienții cu sincopă inexplicabilă, stimularea electrică programată (SEP) poate oferi informații suplimentare despre cauza subiacentă.[875] Nu există date definitive care să susțină utilizarea de rutină a SEP pentru stratificarea riscului de prevenție primară la pacienții cu CMD, dar aceasta poate fi benefică la pacienții cu CMD și distrofie miotonică cu o indicație independentă pentru studiul electrofiziologic pentru a evalua tulburările de conducere[876], deși valoarea clinică a acestei abordări nu a fost demonstrată în mod consistent.[877]

Tabelul 24 — Recomandări pentru implantarea unui cardiodefibrilator la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Prevenție secundară		
Implantul unui ICD este recomandat pentru reducerea riscului de moarte subită și mortalitate de toate cauzele la pacienții cu CMD care au supraviețuit unui stop cardiac sau s-au recuperat după o aritmie ventriculară care a cauzat instabilitate hemodinamică.[530,531,884]	I	B
Prevenție primară		
Implantul unui ICD ar trebui luat în considerare pentru reducerea riscului de moarte subită și mortalitate de toate cauzele la pacienții cu CMD, insuficiență cardiacă simptomatică și FEVS ≤35% în ciuda OMT de peste 3 luni. [861,885]	IIa	A
Genotipul pacientului ar trebui luat în considerare în estimarea riscului de MSC la pacienții cu CMD.[185,186,869,886]	IIa	B
Implantul unui ICD ar trebui luat în considerare la pacienții cu CMD cu un genotip asociat cu un risc ridicat de MSC și FEVS >35% în prezența unor factori de risc suplimentari (vezi Tabelul 21).[541,542,867,869,873,878,881,886]	IIa	C
Implantul unui ICD poate fi luat în considerare la pacienții selectați cu CMD cu un genotip asociat cu un risc ridicat de MSC și FEVS >35% fără factori de risc suplimentari (vezi Tabelul 21).[869,873,881,886]	IIb	C
Implantul unui ICD poate fi luat în considerare la pacienții cu CMD fără un genotip asociat cu un risc ridicat de MSC și FEVS >35% în prezența unor factori de risc suplimentari.[c,138,873,874]	IIb	C

CMR - Rezonanță magnetică cardiacă; CMD - Cardiomiopatie dilatativă; ICD - Defibrilator cardioverter implantabil; LGE - Captare tardivă a gadoliniului; FEVS - Fracție de ejecție a ventriculului stâng; OMT - Terapie medicală optima; MSC - Moarte subită cardiacă.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de dovezi.
[c]Factorii de risc suplimentari includ sincopa, prezența LGE pe CMR.

7.3. Cardiomiopatia non-dilatativă de ventricul stâng

7.3.1. Diagnostic

7.3.1.1. Cazul index

Fenotipul de cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng (CNDVS) este definit prin prezența cicatricilor ventriculare stângi non-ischemice sau înlocuirea adipoasă a miocardului în absența dilatării ventriculare stângi, cu sau fără anomalii ale cineticii parietale globale sau regionale, sau hipokinezie globală ventriculară stângă izolată fără fibroză (evaluată prin prezența LGE la RM) care nu este explicată doar de condiții de încărcare anormale (hipertensiune, boală valvulară) sau boala coronariană ischemică. Disfuncția sistolică globală ventriculară stângă este definită printr-o FEVS anormală (<50%).[9]

7.3.1.2. Membrii familiei

Evaluarea clinică la membrii familiei poate dezvălui anomalii non-diagnostice. În acest context, prezența disfuncției sistolice ventriculare stângi globale sau regionale sau a unor

anomalii electrocardiografice suplimentare (de exemplu, anomalii de repolarizare, microvoltaj al complexului QRS, extrasistole ventriculare frecvente [>500 pe 24 ore] sau TVNS) la o rudă de gradul întâi a unei persoane cu CNDVS (sau o rudă de gradul întâi cu CNDVS dovedită la autopsie) este foarte sugestivă pentru CNDVS și necesită urmărire atentă. În absența informațiilor genetice concludente în familie, CNDVS ar trebui considerată familială dacă una sau mai multe rude de gradul întâi sau doi au boala, sau atunci când MSC este prezentă la o rudă de gradul întâi la orice vârstă cu un diagnostic stabilit de CNDVS. Boala familială ar trebui de asemenea suspectată dacă o rudă de gradul întâi a decedat subit la <50 de ani și constatările autopsiei sugerează fenotipul CNDVS.

7.3.1.3. Investigații diagnostice
Elementele cheie ale evaluării diagnostice pentru toți pacienții cu CNDVS sunt descrise în *Secțiunea 6* și includ istoricul clinic, testele de laborator, monitorizarea Holter ECG și imagistica cardiacă, precum și testarea genetică. Ecocardiografia și rezonanța magnetică sunt ambele esențiale pentru diagnostic. Testele de laborator suplimentare, testarea la efort, biopsia endomiocardică și cateterismul cardiac pot fi, de asemenea, luate în considerare (vezi *Secțiunea 6*).

7.3.1.4. Caracteristici electrocardiografice
Recomandările privind ECG de repaus și monitorizarea Holter ECG ambulatorie sunt descrise în *Secțiunea 6.5* și sunt de o importanță deosebită la pacienții cu CNDVS, deoarece anumite caracteristici pot indica cauza genetică subiacentă. Intervalul PR prelungit sau blocul AV sunt frecvente în cauzele neuromusculare ale CNDVS și în sarcoidoză. Laminopatiile se caracterizează prin interval PR prelungit, fibrilație atrială (FA) și extrasistolie ventriculară și asociază frecvent microvoltaj QRS în derivațiile precordiale.[887] Anomaliile de depolarizare, cum ar fi microvoltajul QRS, sunt de asemenea o constatare comună în CNDVS cauzată de variantele DSP și PLN.[542] Monitorizarea Holter ECG ambulatorie este utilă la pacienții cu CNDVS pentru a dezvălui aritmii supraventriculare și ventriculare sau bradicardii datorate blocului atrio-ventricular și este recomandată cel puțin anual sau atunci când există o schimbare a stării clinice. La unii pacienți cu CNDVS cu risc ridicat de a dezvolta tulburări de conducere și/sau aritmii (inclusiv laminopatii, boli neuromusculare, variante PLN și variante truncante FLNC), monitorizarea Holter mai frecventă poate fi considerată.

Tabelul de Recomandări 25 — Recomandare pentru monitorizarea electrocardiogramă în repaus și ambulatoriu la pacienții cu cardiomiopatie ventriculară stângă nedilatată

Recomandare	Clasă[a]	Nivel[b]
Monitorizarea ECG ambulatorie este recomandată la pacienții cu CNDVS anual sau atunci când există o schimbare a stării clinice, pentru a ajuta la gestionare și stratificarea riscului.	I	C

ECG, electrocardiogramă; CNDVS, cardiomiopatie ventriculară stângă nedilatată. a Clasa recomandării. b Nivelul dovezilor.

7.3.1.5. Ecocardiografia transtoracică
Ecocardiografia transtoracică completă (ETT) este recomandată pentru toți pacienții cu CNDVS, deoarece oferă toate informațiile relevante despre anatomia globală și regională, funcția și hemodinamica VS; boala valvulară cardiacă; funcția inimii drepte; presiunea pulmonară; geometria atrială și alte caracteristici.[71,73] Tehnicile avansate de ecocardiografie (inclusiv imagistica de deformare miocardică și speckle tracking) pot permite detectarea timpurie a disfuncției miocardice subclinice în situații specifice (de exemplu, purtători ai mutațiilor asociate cu CNDVS).[71,74]

7.3.1.6. Rezonanța magnetică cardiacă
Rezonanța magnetică cardiacă (RMC) cu LGE este principala modalitate de imagistică în CNDVS, deoarece oferă confirmarea prezenței fibrozei miocardice non-ischemice, esențială pentru diagnostic în majoritatea cazurilor. RMC poate fi, de asemenea, utilă pentru a detecta prezența edemului miocardic, ceea ce poate sugera o etiologie inflamatorie sau miocarditică, și pentru a descrie extinderea și distribuția fibrozei miocardice. Modul de distribuție a fibrozei miocardice poate oferi indicii despre etiologia subiacentă (de exemplu, distribuție subepicardică în formele post-miocardită, parcelară în sarcoidoză, extinsă inferolateral în distrofinopatii, medio-septală în laminopatii și circumferențială, în formă de inel la purtătorii de variante DSP și FLNC),[71] și poate oferi informații prognostice suplimentare atât pentru aritmii, cât și pentru severitatea insuficienței cardiace.

7.3.1.7. Medicina nucleară
Rolul imagisticii cu radionuclizi în CNDVS este limitat. Măsurarea captării 18F-FDG utilizând PET, cu modele de captare focală sau focal-difuză, în special dacă există captare anormală concomitentă de 18F-FDG-PET în țesuturi extracardiace, poate fi utilă în sarcoidoza cardiacă suspectată.[849] Captarea izolată cardiacă a fost, de asemenea, descrisă la pacienți cu CNDVS cauzată de variante DSP.[888]

7.3.1.8. Biopsia endomiocardică
Biopsia endomiocardică (BEM) si cuantificarea imunohistochimică a celulelor inflamatorii rămâne investigația cheie pentru identificarea inflamației cardiace. Aceasta poate confirma diagnosticul de boală autoimună la pacienții cu insuficiență cardiacă inexplicabilă și miocardită cu celule gigant, miocardită eozinofilică, vasculită și sarcoidoză. În centrele experimentate, biopsia endomiocardică ghidată prin mapping electroanatomic poate crește acuratețea diagnosticului CNDVS.[889] Riscurile și beneficiile EMB trebuie evaluate, iar această procedură ar trebui rezervată pentru situații specifice în care rezultatele pot influența diagnosticul sau tratamentul *(vezi Secțiunea 6.7.5).*

7.3.2. Testarea genetică

Genele cel mai frecvent implicate în CNDVS sunt DSP, FLNC (variante trunchiante), DES, LMNA și PLN, dar există o suprapunere substanțială cu fundalul genetic al CMD și ARVC *(Tabelul 10).* Variantele de desmoplakină (DSP), în special, cauzează o formă unică de cardiomiopatie cu o prevalență ridicată a fibrozei ventriculare stângi și episoade inflamatorii miocardice.[864]

Identificarea unei variante genetice P/LP la un pacient cu CNDVS permite o mai bună predicție a evoluției și progre-

siei bolii, contribuie la indicațiile pentru implantarea dispozitivelor, permite consilierea genetică și screening-ul familial pentru rude *(vezi Secțiunea 6.8.3).* Prin urmare, testarea genetică este recomandată la toți pacienții cu CNDVS.

Recomandările pentru screening-ul clinic, consilierea si testarea genetică sunt descrise în *Secțiunile 6.8.3* și *6.11*. Evaluarea bolilor de conducere și a aritmiilor atriale și ventriculare este de o importanță deosebită la pacienții cu CNDVS, deoarece acestea pot fi adesea caracteristici fenotipice timpurii. Există foarte puține date despre istoricul natural al purtătorilor fenotip negativ sau despre importanța clinica a screening-ului familial în cascadă în CNDVS, dar studiile transversale sugerează creșteri ale penetranței legate de vârstă.[9] Prin urmare, se recomandă evaluarea precaută pe termen lung a rudelor de gradul întâi.

7.3.3. Evaluarea simptomelor

Majoritatea pacienților cu CNDVS sunt asimptomatici, dar unii dezvoltă simptome legate de aritmie sau boală de conducere (de exemplu, sincope, palpitații) sau insuficiență cardiacă diastolică (de exemplu, dispnee). Aritmia ventriculară susținută, stopul cardiac sau moartea subită cardiacă (MSC) pot fi prezentarea inițială la o proporție de pacienți. Evaluarea simptomelor la pacienții cu cardiomiopatii este descrisă în *Secțiunea 6.10.1*.

7.3.4. Management

Managementul insuficienței cardiace și a altor manifestări ale CNDVS (tahiaritmie atrială, boală de conducere) a fost descrisă în *Ghidurile ESC 2021 pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice*, *Ghidurile ESC 2020 pentru diagnosticarea și gestionarea fibrilației atriale*, *Ghidurile ESC 2021 privind terapia de stimulare și resincronizare cardiacă*, și *Ghidurile ESC 2022 pentru gestionarea pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace* [69,299,336,724] și sunt discutate în *Secțiunea 6.10.2.*

7.3.5. Prevenția morții subite cardiace în cardiomiopatia ventriculară stângă non-dilatativă

Predicția și prevenția morții subite cardiace este piatra de temelie a îngrijirii clinice a pacienților cu CNDVS.

7.3.5.1. Prevenția secundară a morții subite cardiace

Ca și în alte subtipuri de cardiomiopatie, implantarea unui cardiodefibrilator (ICD) este recomandată supraviețuitorilor unui stop cardiac și pacienților care au experimentat aritmii ventriculare susținute cu deteriorare hemodinamică[531]. Decizia de implantare ar trebui să ia în considerare opinia pacientului și calitatea vieții acestuia, precum și absența altor boli care ar putea cauza decesul în decurs de un an.

7.3.5.2. Prevenția primară a morții subite cardiace

Nu există studii clinice randomizate disponibile care să evalueaya utilitatea ICD pentru prevenția MSC la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă ușoară sau moderată. Recomandările pentru implantarea ICD-urilor la indivizii cu CMD cu LVEF <35% sunt discutate în *Secțiunea 6.10.2* și se aplică și pacienților cu CNDVS și LVEF <35%. Însă, majoritatea pacienților cu CMND au fie o funcție sistolică ventriculară stângă normală, fie ușor afectată. O mare parte din datele despre istoria naturală a bolii și predicția riscului în CMND sunt derivate din cohortele care includ fie pacienți cu CMD, fie cu ARVC *(vezi Secțiunile 7.2 și 7.4),* iar datele despre pacienții cu CMND sunt, prin urmare, foarte limitate.

Totuși, datele disponibile sugerează că genotipul este un determinant major al riscului de MSC, pacienții care prezintă mutații în genele PLN, TMEM43, DES, DSP, LMNA, FLNC (variante de trunchiere) și RBM20 având o rată substanțial mai mare de evenimente aritmice majore decât alte cauze, independent de FEVS. [440,542,864–869] Pentru unele genotipuri cu risc ridicat (de exemplu, LMNA [https://lmna-risk-vta.fr][541]), au fost dezvoltate scoruri de predicție a riscului specifice pentru genă (sau, în cazul variantei PLN p.Arg14del, specifice pentru variantă [https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny])[542], care iau în considerare caracteristicile genotipice și trăsăturile fenotipice suplimentare. Acolo unde aceste scoruri sunt disponibile, ar trebui utilizate pentru a ghida implantarea primară a ICD-ului *(Figura 12).*

Așa cum s-a discutat în *Secțiunile 7.1.5* și *7.2.5*, Grupul de Lucru recunoaște provocările legate de definirea pragurilor universale pentru riscul acceptabil în diferite fenotipuri de cardiomiopatie, dar consideră că o abordare similară cu cea utilizată în stratificarea riscului pentru CMH este rezonabilă, deși *Ghidurile ESC 2022 pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenția morții subite cardiace* au sugerat un prag mai ridicat de 10% risc la 5 ani pentru a ghida implantarea primară a ICD-ului la pacienții cu CNDVS și variante LMNA.[3]

Grupul de lucru recomandă ca luarea deciziilor să fie bazate pe date din viața reală, precum și pe preferințele, credințele, circumstanțele și valorile individuale. Lacunele în dovezi ar trebui împărtășite cu pacienții, iar riscurile concurente legate de boală (exemplu insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral), de vârstă, comorbidități, precum și de complicațiile legate de dispozitive, ar trebui, de asemenea, discutate. Există foarte puține date pentru a ghida stratificarea riscului la pacienții cu CNDVS fără o variantă genetică cauzatoare cunoscută, dar pe baza literaturii existente, Grupul de lucru sugerează că ar putea fi rezonabil să se ia în considerare implantarea ICD în prevenția primară la pacienții cu TVNS, istoric familial de MSC sau LGE semnificativ.

Factorii de risc suplimentari, cum ar fi încărcătura extrasistolică ventriculară, pot de asemenea ajuta la ghidarea implantării ICD, dar în prezent, nu există date care să susțină o valoare prag, încărcătura extrasistolică ventriculară fiind luată în considerare în asociere cu genotipul de bază și alți factori clinici. La pacienții cu sincopă inexplicabilă, SEP poate oferi informații suplimentare despre cauza subiacentă. Nu există date definitive care să susțină utilizarea regulată a SEP pentru stratificarea riscului la pacienții cu CNDVS, dar poate fi benefică la pacienții cu CNDVS și distrofie miotonică cu o indicație independentă pentru studiul electrofiziologic pentru a evalua tulburările de conducere, deși valoarea clinică a acestei abordări nu a fost demonstrată în mod consistent. Având în vedere suprapunerea cu CMD și datele disponibile, și în conformitate cu Ghidurile ESC 2022 pentru gestionarea pacienților cu aritmii ventriculare și prevenția morții subite cardiace, Grupul de lucru a convenit ca recomandările pentru implantarea ICD în prevenția primară la pacienții cu CNDVS ar trebui să fie aceleași ca pentru CMD *(Figura 17),* dar nivelul de dovezi este mai scăzut.

Tabelul de Recomandări 26 — Recomandări pentru un defibrilator cardioverter implantabil la pacienții cu cardiomiopatie ventriculară stângă nedilatată

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Prevenția secundară		
Se recomandă un ICD pentru a reduce riscul de moarte subită și mortalitate de orice cauză la pacienții cu CMND care au supraviețuit unui stop cardiac sau au experimentat o aritmie ventriculară cu deteriorare hemodinamică.	I	C
Prevenția primară		
Un ICD ar trebui considerat pentru a reduce riscul de moarte subită și mortalitate de orice cauză la pacienții cu CMND, simptome de insuficiență cardiacă și FEVS ≤35% în ciuda a mai mult de 3 luni de OMT.[861,885]	IIa	A
Genotipul pacientului ar trebui considerat în estimarea riscului de MSC la CMND.	IIa	C
Un ICD ar trebui considerat la pacienții cu CMND cu un genotip asociat cu risc înalt de MSC și FEVS >35% în prezența unor factori de risc suplimentari *(vezi Tabelul 21).*[185,186,438,541,542,865–869,878–883]	IIa	C
Un ICD poate fi considerat la pacienții selectați cu CMND cu un genotip asociat cu risc înalt de MSC și FEVS >35% fără factori de risc suplimentari *(vezi Tabelul 21).*	IIb	C
Un ICD poate fi considerat la pacienții cu CMND fără un genotip asociat cu risc înalt de MSC și FEVS>35% în prezența unor factori de risc suplimentari.[c]	IIb	C

ICD, defibrilator cardioverter implantabil; LVEF, fracția de ejecție ventriculară stângă; CNDVS, cardiomiopatie ventriculară stângă nedilatată; OMT, terapie medicală optimă; SCD, moarte subită cardiacă.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Factorii de risc suplimentari includ sincopele, prezența LGE pe CMR.

7.4. Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept

7.4.1. Diagnostic

7.4.1.1. Cazul index

Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept (ARVC) se caracterizează prin atrofierea progresivă cu înlocuire fibro-adipoasă a miocardului ventricular drept (VD)[890]. Leziunile pot fi prezente și la nivelul miocardului ventriculului stâng (VS); afectarea predominantă a VS poate coexista în aceeași familie. ARVC se manifestă de obicei în a doua până la a patra decadă a vieții [891]. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile și s-a demonstrat o penetranță legată de vârstă, cu o variabilitate clinică și genetică ridicată.

Diagnosticul de ARVC ar trebui să fie suspectat la adolescenți sau adulți tineri cu palpitații, sincope sau moarte subită. Extrasistolele ventriculare frecvente sau tahicardia ventriculară cu morfologie BRS sunt printre cele mai comune prezentări clinice. Prezența undelor T negative în derivatiile precordiale drepte (V1-V3) identificate în cadrul ECG de rutină ar trebui să ridice suspiciunea de ARVC[10,892]. Modificările ECG mai puțin frecvente includ microvoltajul QRS în derivațiile periferice și întârzierea fazei terminale a complexului QRS în derivațiile precordiale drepte[893]. Dilatarea ventricularului drept la ecocardiografia 2D este, de asemenea, un motiv frecvent pentru adresarea pacientului. Prezentările mai puțin comune sunt insuficiența cardiacă dreaptă sau biventriculară care poate mima CMD sau CMND[894]. Pacienții cu variante genetice multiple sunt predispuși să dezvolte un fenotip mai sever, iar pacienții cu o variantă DSP sau DSG2 sunt mai predispuși să dezvolte insuficiență cardiacă [895,896].

La copii și tineri adulți, sincopele, palpitațiile și aritmiile ventriculare sunt, de asemenea, simptomele obișnuite de prezentare[897]. Cu toate acestea, durerea toracică, modificările dinamice ale undelor ST-T pe ECG-ul de repaus cu 12 derivații și nivelul crescut al enzimelor miocardice în contextul arterelor coronare normale sunt adesea raportate, necesitând un diagnostic diferențial cu miocardita sau infarctul miocardic acut[898].

7.4.1.2. Membrii familiei

Evaluarea clinică a rudelor relevă adesea anomalii non-diagnostice. În acest context, prezența disfuncției sistolice globale sau regionale a VD, sau a altor anomalii electrocardiografice (de exemplu, anomalii de repolarizare, prelungirea duratei de activare terminal a complexului QRS, voltaje QRS scăzute, extrasistole ventriculare frecvente [>500 pe 24 de ore] sau TVNS) la o rudă de gradul întâi a unui individ cu ARVC (sau o rudă de gradul întâi cu ARVC dovedită prin autopsie) este foarte sugestivă pentru ARVC și necesită monitorizare atentă.

7.4.1.3. Diagnostic

Elementele cheie ale evaluării diagnostice pentru toți pacienții cu ARVC sunt definite de criteriile de diagnostic utilizate pentru identificarea persoanelor afectate. Criteriile revizuite ale Grupului de lucru pentru diagnosticul ARVC publicate de Marcus et al. în 2010 au fost utilizate pentru diagnosticul ARVC de mai bine de un deceniu[10]. Mai recent, criteriile Padua au oferit o abordare actualizată pentru a include implicarea VS, dar încă nu au fost validate extern[5]. Elementele cheie ale evaluării diagnostice includ ECG, monitorizarea Holter, imagistica cardiacă, testarea genetică și, în circumstanțe specifice, biopsia endomiocardică[4,10,892] Teste de laborator suplimentare, testul de efort și cateterismul cardiac ar trebui, de asemenea, luate în considerare, așa cum este detaliat în *Secțiunea 6.*

7.4.1.4. Electrocardiograma și monitorizarea Holter

Anomaliile repolarizării și depolarizării, precum și aritmiile sunt esențiale pentru diagnosticul ARVC.[5] Utilitatea diagnostică a potențialelor tardive pe electrocardiograma cu amplificarea semnalului (SAECG) a fost pusă sub semnul întrebării la pacienții cu ARVC din cauza sensibilității și specificității scăzute.[5,899] S-a observat că undele epsilon sunt frecvent supradiagnosticate și că există o slabă concordanță chiar și între experți în ceea ce privește prezența lor.[900] În plus, s-a demonstrat că acestea apar în prezența unei boli structurale severe și, prin urmare, aduc puține informații suplimentare pentru diagnostic.[900,901] Prin urmare, undele epsilon și SAECG ar trebui utilizate cu precauție în scopuri diagnostice.

Tabelul de Recomandări 27 — Recomandare pentru monitorizarea electrocardiogramă în repaus și ambulatoriu la pacienții cu cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă

Recomandare	Clasa a	Nivel b
Monitorizarea ECG ambulatorie anuală este recomandată la pacienții cu ARVC pentru a ajuta la diagnostic, management și stratificarea riscului.	I	C

ARVC, cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă; ECG, electrocardiogramă.
[a]Clasa recomandării. [b]Nivelul dovezilor

7.4.1.5. Ecocardiografia și rezonanța magnetică cardiacă
Se recomandă o evaluare imagistică cardiacă completă pentru toți pacienții cu ARVC.[71,73] Alterările structurale și funcționale evaluate prin ecocardiografie și RMC sunt esențiale pentru diagnosticul ARVC.[10] Caracteristica cheie este prezența anomaliilor mișcării peretelui, cum ar fi akinezia, diskinezia sau bulgingul ventriculului drept, iar determinantul performanței diagnostice este nivelul de dilatare sau disfuncție a ventriculului drept (criterii majore și minore). Rezonanța magnetică cardiacă ar trebui considerate investigația de primă linie pentru evaluarea anomalii funcționale și structurale ale ventriculului drept, deoarece a demonstrat o sensibilitate superioară.[10] RMC cu contrast este singurul instrument care permite detectarea implicării ventriculului stâng, care altfel rămâne subestimată prin aplicarea Criteriilor Task Force din 2010. Caracterizarea țesuturilor prin RMC sau indirect prin cartografierea electroanatomică a voltajului poate arăta semne de înlocuire fibro-grasă care pot fi prezente în oricare dintre cei doi ventriculi. [889,903,904]

7.4.1.6. Biopsia endomiocardică
Diagnosticul diferențial la pacienții cu ARVC include procese inflamatorii care afectează ventriculul drept, cum ar fi miocardita și sarcoidoza. În unele cazuri, în special când se tratează probanți cu o formă sporadică, biopsia endomiocardică (BEM) poate fi utilă pentru a exclude miocardita și sarcoidoza.[72,892,905] Biopsia endomiocardică poate fi de asemenea utilă la pacienții selectați în care evaluarea neinvazivă este neconcludentă.[4,72] Cartografierea electroanatomică a voltajului ghidată de biopsia endomiocardică poate fi considerată în cazuri selectate, în special în cazul unei CMR negative.[906]

7.4.1.7. Medicină nucleară
Măsurarea absorbției 18F-FDG utilizând PET, cu modele de absorbție focale sau focal-difuze, poate fi utilă în suspiciunea de sarcoidoză cardiacă.[849] Cu toate acestea, s-a demonstrat că pacienții cu ARVC pot prezenta, de asemenea, absorbție miocardică de 18F-FDG-PET.[888,907] Prin urmare, există un rol limitat pentru imagistica cu radionuclizi în ARVC, cu excepția cazului în care există o absorbție anormală concomitentă de 18F-FDG-PET în țesuturile extracardiace sau alte caracteristici clinice sugestive pentru sarcoidoză cardiacă.[904,908]

7.4.1.8. Fenocopii ale cardiomiopatiei aritmogene de ventricul drept
În cazul suspiciunii de ARVC, ar trebui adoptată o abordare sistematică pentru investigarea fenocopiilor. Diagnosticul diferențial la pacienții cu ARVC include miocardita, sarcoidoza, infarctul ventriculului drept, CMD, boala Chagas, hipertensiunea pulmonară și bolile cardiace congenitale cu suprasarcină de volum (cum ar fi anomalia Ebstein, defectul septal atrial și venoasă aberanța intoarcerii venoase, șuntul stânga-dreapta și agenezia pericardică).[909,910] Fenocopiile bolii includ și boli non-structurale. De fapt, una dintre principalele dileme de diagnostic este distingerea ARVC de tahicardia ventriculară cu origine in tractul de ejecție al ventriculului drept idiopatică, deoarece aceasta din urmă este de obicei benignă.[4] Natura idiopatică a tahicardiei ventriculare este susținută de absența antecedentelor familiale, un ECG cu 12 derivații bazal normal, structura ventriculară normală prin imagistică cardiacă și cartografiere electroanatomică, o singură morfologie de tahicardie ventriculară și non-inducibilitatea la stimularea ventriculară programată.

La sportivii de performanță, trebuie luat în considerare diagnosticul diferențial cu adaptarea fiziologică la antrenament.[911] Mărirea ventriculului drept, anomaliile ECG și aritmiile reflectă încărcătura hemodinamică crescută din timpul exercițiilor fizice. Deși disfuncția sistolică globală a ventriculului drept și/sau anomaliile de mișcare a peretelui drept, cum ar fi proeminențele sau anevrismele, sunt mai compatibile cu ARVC, absența modificărilor structurale evidente ale ventriculului drept, extrasistolele ventriculare frecvente sau undele T inversate în derivațiile precordiale susțin o natură benignă (așa-numita inimă de atlet).[72,912,913]

7.4.2. Testarea genetică și screeningul familial

Genele care stau la baza ARVC codifică în principal proteine ale desmosomului cardiac: plakofilina-2 (PKP2), desmoplakină (DSP), desmogleina-2 (DSG2), desmocolina-2 (DSC2) și plakoglobina (JUP). Pe lângă genele desmosomale, variantele P/LP au fost descrise și în alte gene, inclusiv DES,[914] TMEM[43,915] și PLN.[190,882] Variantele patogene sau probabil patogene pot fi identificate la până la 60% dintre pacienții cu un diagnostic de ARVC.[230] Având în vedere importanța diagnostică a testării genetice în ARVC, este important ca variantele genetice să fie reevaluate frecvent în ceea ce privește patogenitatea lor.[916] Modelul de moștenire în majoritatea familiilor cu ARVC este autozomal dominant. Penetranța bolii la purtătorii genetici depinde de vârstă, sex și activitate fizică.[892,917]

Recomandările pentru screeningul clinic, consilierea și testarea genetică sunt descrise în Secțiunile 6.8.3 și 6.11. Evaluarea cardiacă ar trebui să fie adaptată riscului particular de complicații în familie. Evaluarea la fiecare 1–2 ani, inclusiv ECG, ecocardiografie și monitorizare Holter/ECG, este în general recomandată pentru rudele cu risc de a dezvolta boala. Rezonanța magnetică cardiacă ar trebui considerată la evaluarea inițială.

7.4.3. Evaluarea simptomelor

Pacienții cu ARVC prezintă frecvent palpitații și pot dezvolta simptome de insuficiență cardiacă, deși acestea pot apărea la mulți ani după apariția anomaliilor inițiale. Evaluarea simptomelor la pacienții cu cardiomiopatii este descrisă în *Secțiunea 6.10.1.*

7.4.4. Management

Scopul managementului clinic al ARVC se bazează pe îmbunătățirea simptomelor, reducerea ritmului de progresie a bolii și prevenirea complicațiilor. Recomandările pentru managementul farmacologic al aritmiilor atriale și al simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu cardiomiopatii sunt descrise în *Secțiunile 6.10.2 și 6.10.3.*

7.4.4.1. Terapia antiaritmică
Beta-blocantele constituie prima opțiune pentru reducerea încărcăturii aritmice prin reducerea tonusului adrenergic, în special în timpul exercițiilor fizice. Titrarea până la doza maximă tolerată a fost asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii în cazul aritmiilor ventriculare majore în studiile observaționale retrospective.[918]

Amiodarona este adesea utilizată atunci când alte beta-blocante nu reușesc să controleze aritmiile.[917,919,920] Totuși, ar trebui utilizată cu precauție pentru managementul pe termen lung al aritmiilor ventriculare, în special la pacienții tineri. Sotalolul a fost utilizat de mulți ani, dar dovezile privind eficacitatea sa rămân limitate și contradictorii.[921,922] Flecainida ar trebui luată în considerare atunci când tratamentul cu un singur agent nu a reușit să controleze simptomele legate de aritmie la pacienții cu ARVC sau atunci când efectele secundare autonome limitează utilizarea beta-blocantelor.[923,924] Experiența cu alte antiaritmice (dofetilid, ranolazină) este limitată la serii foarte mici de cazuri.[919,923]

O proporție de pacienți necesită proceduri invazive antiaritmice și/sau implantarea ICD. Abordarea endocardică și/sau epicardică complexă ghidată de cartografiere electroanatomică tridimensională (3D) poate fi recomandată, dar cu o rată ridicată de recurență (30–50% în centre experimentate).[919,925–927] Denervarea simpatică a fost de asemenea utilizată.[928] Astfel de proceduri nu conferă protecție adecvată împotriva MSC, dar pot fi foarte utile în reducerea încăcăturii extrasistolice ventriculare și a riscului de furtună electrică.[917] Încetarea exercițiilor fizice intense a arătat un potențial de încetinire a ritmului de progresie a bolii și reducerea aritmiilor ventriculare.[917,919]

Tabelul 28 — Recomandări pentru managementul antiaritmic al pacienților cu cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept

Recomandări	Clasă	Nivel
Terapia cu beta-blocante este recomandată la pacienții cu ARVC cu VE, NSVT și VT.[920–922]	I	C
Amiodarona ar trebui luată în considerare atunci când terapia regulată cu beta-blocante nu reușește să controleze simptomele legate de aritmie la pacienții cu ARVC.[921,922]	IIa	C
Flecainida în plus față de beta-blocante ar trebui luată în considerare atunci când tratamentul cu un singur agent nu a reușit să controleze simptomele legate de aritmie la pacienții cu ARVC.[923,924]	IIa	C
Ablarea prin cateter cu disponibilitatea abordării epicardice ghidată de cartografiere electroanatomică 3D a VT ar trebui luată în considerare la pacienții cu ARVC cu VT incesantă sau intervenții frecvente și adecvate ale ICD pentru VT, în ciuda terapiei farmacologice cu beta-blocante.[925,929–934]	IIa	C

3D, tridimensional; ARVC, cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept; ICD, defibrilator cardioverter implantabil; NSVT, tahicardie ventriculară nesusținută; VE, bătăi ectopice ventriculare; VT, tahicardie ventriculară.
[a]Clasa recomandării.
[b]Nivelul dovezilor

7.4.5. Prevenția morții cardiace subite în cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept

Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept este caracterizată prin tendința ridicată pentru aritmii ventriculare și MSC [919]. Deși estimată ca o boală rară, a fost raportată constant ca una dintre cele mai comune cauze ale MSC în registrele din întreaga lume. [935-937] Moartea subită cardiacă pare să fie mai frecventă la persoanele tinere și la atleții afectați de boală.[935,938]

7.4.5.1. Prevenția secundară a morții subite cardiace

Defibrilatoarele implantabile reduc mortalitatea la supraviețuitorii unui stop cardiac și la pacienții care au experimentat aritmii ventriculare simptomatice susținute[531]. Implantul unui ICD este recomandat pe astfel de pacienți atunci când intenția este de a crește supraviețuirea; decizia de implantare ar trebui să țină cont de opinia pacientului și de calitatea vieții acestuia, precum și de absența altor boli susceptibile să cauzeze moartea în următorul an.

7.4.5.2. Prevenția primară a morții subite cardiace

Majoritatea dovezilor actuale privind prognosticul pacienților cu ARVC și predictorii acestuia sunt limitate la studii observaționale retrospective de cohortă, care sunt de obicei de dimensiuni mici [939]. Astfel, numărul de predictori clinici care pot fi studiați utilizând modele multivariate este foarte limitat, iar majoritatea studiilor nu pot fi comparate între ele. O meta-analiză sistematică (n = 18 studii) a arătat că riscul mediu de aritmie ventriculară variază între 3,7% și 10,6% pe an și că sexul masculin, disfuncția ventriculară dreaptă și tahicardia ventriculară nesusținută sau susținută anterioară prezic aritmiile ventriculare la pacienții cu ARVC [939].

Primul efort cuprinzător pentru a oferi o abordare a stratificării riscului în contextul luării deciziilor pentru implantarea unui ICD a fost făcut în declarația de consens a Grupului Internațional de Lucru (ITFC) din 2015 privind tratamentul ARVC unde recomandările au fost făcute în funcție de prezența factorilor de risc care ar caracteriza nivelul de risc al fiecărui pacient [919]. Un studiu de urmărire (n = 365) a oferit o modificare a abordării ITFC care a dus la o stratificare mai bună [940]. *Ghidul AHA/ACC/HRS din 2017 pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenția morții subite cardiace*[941] și *consensul experților HRS din 2019 privind evaluarea, stratificarea riscului și managementul cardiomiopatiei aritmogene*[4] au oferit, de asemenea, abordări alternative pentru această problemă. Un model de predicție a riscului a fost dezvoltat dintr-o colaborare multicentrică (n = 528); acesta utilizează sexul, vârsta, sincopa recentă, TVNS, numărul de extrasistole ventriculare, numărul de derivatii cu unde T negative și fracția de ejecție a ventriculului drept (FEVD) ca predictori pentru a oferi o estimare individualizată a aritmiilor ventriculare susținute la pacienții cu ARVC (arvcrisk.com)[539].

Un studiu (n = 617) care a comparat abordările anterioare pentru stratificarea riscului pacienților a arătat că abordarea modificată ITFC oferă cel mai mare beneficiu net, până la un risc estimat pe 5 ani de 25%, în timp ce abordările AHA și HRS stratifică cel mai bine la pacienții cu un risc estimat pe 5 ani >25%[528]. În același studiu, un risc estimat pe 5 ani de 12,5% pare să fie pragul optim, dincolo de care modelul de predicție a riscului are cea mai bună performanță. O comparație externă (n = 140) a diferitelor niveluri de risc ARVC a arătat că cel mai mare beneficiu net a fost observat cu un prag de 10%, utilizând calculatorul de risc ARVC din 2019[536]. În același studiu, pragul de 10% a fost superior abordărilor HRS și ITFC[536]. Un alt studiu de validare externă (n = 128) al modelului de risc ARVC din 2019 a arătat că, deși capacitatea de discriminare este excelentă (indicele c 0,84), modelul pare să supraestimeze semnificativ riscul pacienților sub pragul de risc de 50% la 5 ani [537]. Recent, a fost emisă o corecție la calculatorul de risc ARVC din 2019 [539]. Două mari studii de validare externă ale calculatorului de risc ARVC actualizat din 2019 au fost publicate, sugerând o performanță discriminativă bună, dar ultimul studiu a relevat o supraestimare a riscului. Acest lucru ridică îngrijorări cu privire la acuratețea modelului în

oferirea unei predicții individualizate care să ajute la informarea pacienților în timpul luării deciziilor; cu toate acestea, poate rămâne informativ datorită performanței sale excelente de discriminare [524,526].

În plus, un studiu a sugerat că calculatorul de risc ARVC actualizat din 2019 se aplică cel mai bine la pacienții PKP2, dar performanța sa este mai limitată la indivizii fără gene afectate [524].

Prin urmare, se recomandă o combinație a acestor abordări pentru a individualiza cuantificarea riscului care poate ajuta clinicienii să cântărească riscurile și beneficiile implantării ICD. Decizia finală ar trebui să fie luată împreună cu pacientul, ținând cont de alte riscuri concurente și de toleranța pacientului. Așa cum s-a discutat în Secțiunea 7.1.5, Grupul de lucru recunoaște provocările asociate cu definirea pragurilor universale pentru riscul acceptabil în diferite fenotipuri de cardiomiopatie, dar consideră că o abordare similară cu cea folosită pentru stratificarea riscului pentru CMH, CMD și CNDVS este rezonabilă. În acest context, Grupul de Lucru recomandă luarea deciziilor bazate pe date din lumea reală, precum și pe preferințele, convingerile, circumstanțele și valorile individuale. Lacunele în dovezi ar trebui împărtășite cu pacienții, iar riscurile concurente legate de boală (insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral) și de vârstă și comorbiditate, precum și complicațiile legate de dispozitiv, ar trebui discutate. Abordarea sugerată este rezumată în *Figura 18*.

Pacienții cu ARVC sunt predispuși la tahicardie ventriculară susținută, care poate fi bine tolerată fără a duce la moarte subită cardiacă (MSC). Utilizarea intervențiilor ICD adecvate ca surogat pentru evaluarea MSC s-a dovedit a supraestima riscul de MSC[942]. Având în vedere că în majoritatea centrelor, un numar mare de pacienți cu ARVC vor fi implantați cu un ICD, este de înțeles de ce acest lucru poate împiedica stratificarea riscului pentru MSC la pacienții cu ARVC. Eforturi pentru a aborda această problemă au fost făcute în mai multe studii,[522,523,943–947] în care rezultatul de interes a fost tahicardia ventriculară rapidă (TV) (>250 bpm) mai degrabă decât orice TV susținută. Cel mai mare dintre aceste studii (n = 864) a dus la dezvoltarea unui scor separat pentru predicția TV instabilă/FV.[945] Din cauza lipsei studiilor de validare externă, nu există suficiente informații pentru a susține aplicabilitatea acestui scor de risc în afara cohortelor de dezvoltare. În plus, un prag specific nu este bine fundamentat și performanța sa în predicția MSC rămâne neclară. Deși este probabil ca TV susținute mai lente să nu fie amenințătoare pentru viață, rămâne necunoscut cât de frecvent ar putea degenera în TV mai rapide sau FV. Prin urmare, este rezonabil să sugerăm ca toți pacienții cu risc pentru orice aritmie ventriculară susținută să fie considerați pentru implant ICD în prevenție primară.

Rolul SEP în stratificarea riscului pacienților cu ARVC nu este bine definit, în special la cei asimptomatici.[523,939] Cu toate acestea, practica actuală sugerează că inducibilitatea tahicardiei monomorfe susținute la SEP ar putea adăuga valoare la pacienții cu simptome consistente sși aritmie ventriculară susținută și acest lucru este susținut în continuare în acest ghid.[3]

Tabelul 29 — Recomandări pentru prevenția morții subite cardiace la pacienții cu cardiomiopatie aritmogenică a ventriculului drept

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Prevenția secundară		
Se recomandă un defibrilator cardiac implantabil (ICD) pentru reducerea riscului de moarte subită și mortalitate de toate cauzele la pacienții cu ARVC care au supraviețuit unui stop cardiac sau s-au recuperat după o aritmie ventriculară care a cauzat instabilitate hemodinamică.[939,943,944,948,949]	I	A
Un ICD ar trebui luat în considerare la pacienții cu ARVC care au suferit o tahicardie ventriculară (VT) tolerată hemodinamic.[522,939,943–945,948–950]	IIa	B
Prevenția primară		
Caracteristicile de risc înalt c ar trebui luate în considerare pentru a ajuta la luarea deciziilor individualizate pentru implantarea unui ICD la pacienții cu ARVC[538,939]	IIa	B
Calculatorul de risc ARVC actualizat în 2019 ar trebui luat în considerare pentru a ajuta la luarea deciziilor individualizate pentru implantarea unui ICD la pacienții cu ARVC.[d,524,526,536–539]	IIa	B

ARVC, cardiomiopatie aritmogenică a ventriculului drept; ICD, defibrilator cardiac implantabil; LVEF, fracția de ejecție a ventriculului stâng; NSVT, tahicardie ventriculară nesusținută; PES, stimulare electrică programată; RVEF, fracția de ejecție a ventriculului drept; SMVT, tahicardie ventriculară monomorfă susținută; VT, tahicardie ventriculară.
[a]Clasa recomandării.
[b]Nivelul dovezilor.
[c]Caracteristicile de risc înalt: sincopă aritmică, NSVT, RVEF <40%, LVEF <45%, SMVT la PES.
[d]Vezi textul pentru discuția diferențelor specifice genelor în performanța calculatorului de risc ARVC actualizat în 2019

7.5. Cardiomiopatia restrictivă

7.5.1. Diagnostic

Pacienții cu cardiomiopatie restrictivă (CMR) evidentă manifestă semne și simptome tipice ale HFpEF. Abordarea sistematică a diagnosticului ar trebui să includă examinarea clinică, ECG, ecocardiografie și RM cardiacă. Examinarea fizică poate evidenția un puls venos jugular proeminent. În fazele avansate, volumul pulsului este redus, volumul bataie scade, iar frecvența cardiacă poate crește. Hepatomegalia, ascita și edemele periferice sunt frecvente la pacienții decompensați. Ecocardiografia este instrumentul de diagnostic considerat standardul de aur; criteriile pentru diagnosticarea și clasificarea disfuncției diastolice au fost descrise anterior. Este important faptul că gradul de disfuncție diastolică la pacienții cu CMR este adesea cu adevărat restrictiv doar în stadiile avansate, iar cei mai mulți pacienți prezintă grade mai ușoare de disfuncție diastolică la momentul diagnosticului. Cateterizarea cardiacă ar trebui să fie efectuată în cazurile în care diagnosticul este incert și pentru a ajuta la evaluarea posibilității și al momentului optim pentru transplantul cardiac. RM cardiacă distinge CMR de pericardita constrictivă, furnizează informații despre prezența și extinderea fibrozei miocardice și contribuie la diferențierea bolilor metabolice de cele inflamatorii. Biopsia endomiocardică este un instrument diagnostic de precizie în cazul cardiodesminopatiilor restrictive, suprasarcinii miocardice cu fier, atât intramiocardice în hemocromatoză cât și mitocondriale în ataxia Friedreich, cistinozei, calcificării arteriale

generalizate la sugari și bolilor de stocare lisozomală. Fenotiparea avansată la probanzi ar trebui să meargă dincolo de trăsăturile cardiace și să exploreze manifestările extracardiace în bolile sindromice și în CMR asociată cu tulburările neuromusculare *(Vezi sectiunea 6).*

7.5.2. Testarea genetică

Atunci când este moștenită, CMR se prezintă cel mai frecvent ca o tulburare autozomal dominantă și, mai puțin frecvent, autozomal recesivă sau sporadică. Genele asociate cu CMR codifică proteine sarcomerice structurale și reglatoare și filamente intermediare citoscheletale *(Tabelul 10).* Deși toate genele majore sarcomerice pot cauza CMR, gena cea mai frecvent implicată este TNNI3, care codifică filamentul subțire al troponinei I. Alte gene mai puțin implicate sunt TNNT2, ACTC1, MYH7, MYBPC3, TTN, TPM1, MYPN, MYL3 și MYL2. Cardiomiopatia restrictivă poate fi asociată cu acumularea intramiocitară a proteinelor nepliate defecte, o caracteristică care este frecvent demonstrată la purtătorii de mutații în genele DES, FLNC și BAG3. Aceste boli au implicații semnificative pentru prognostic și luarea deciziilor la timp, atât la copii, cât și la adulți. Cardiomiopatia restrictivă poate apărea și la persoanele cu istoric familial de CMH sau CMD. Existența diferitelor fenotipuri de cardiomiopatii în cadrul familiilor sugerează un răspuns variabil la varianta genetică implicată și asociază factori dincolo de aceasta în determinarea manifestării clinice a bolii. Bolile infiltrative ereditare pot, de asemenea, cauza CMR, cea mai comună dintre acestea fiind amiloidoza cauzată de variante patogenice în gena TTR, cu toate că aceasta apare în mod obișnuit în prezența HVS *(vezi Secțiunea 7.7).*

7.5.3 Evaluarea simptomelor

Pacienții cu CMR dezvoltă adesea simptome de insuficiență cardiacă, deși acestea pot să apară la câțiva ani după apariția modificărilor inițiale. Evaluarea simptomelor la pacienții cu cardiomiopatii este descrisă în *Secțiunea 6.10.1.*

7.5.4. Management

Administrarea medicamentelor pentru insuficiență cardiacă și implantarea dispozitivelor, inclusiv a dispozitivelor de asistență ventriculară ca punte pre-transplant, este ghidată de simptomatologie alături de severitatea și fenotipul insuficienței cardiace și este descrisă în *Secțiunea 6.10.2.* Diagnosticul de precizie (determinarea fenotipului și cauzei), este crucial pentru planificarea în timp util a transplantului cardiac, deoarece asigură excluderea tuturor posibilelor fenocopii genetice și dobândite care ar putea răspunde la tratamente alternative. Prevenirea transplantului cardiac la toți pacienții cu CMR prin utilizarea tratamentelor alternative reprezintă un obiectiv important atât pentru pacienții adulți, cât și pentru cei pediatrici.

Diagnosticul de precizie este de asemenea esențial pentru fenocopiile genetice pentru care există tratamente specifice: terapia de substituție enzimatică pentru boala Anderson–Fabry sau pentru glicogenoze precum boala Pompe; flebotomia terapeutică pentru hemocromatoză; terapiile imunosupresive pentru sarcoidoză; noi medicamente biologice pentru boli sistemice (de exemplu, boli autoimune cu implicare cardiacă care pot fi ameliorate sau stabilizate prin tratarea bolii în sine) și eliminarea cauzelor toxice (*vezi Figura 19 și Datele Suplimentare Online, Tabelul S4).* Diagnosticul de precizie este absolut necesar în prezent datorită creșterii disponibilității tratamentelor specifice pentru anumite boli și a instrumentelor de diagnostic pentru excluderea geno/fenocopiilor.

Cardiomiopatia restrictivă este asociată cu cel mai sumbru prognostic dintre toate fenotipurile de cardiomiopatii. Datele de supraviețuire sunt limitate la ferestre mici de observație. Prognosticul CMR depinde în mare măsură de fiziologia restrictivă, indiferent de cauza subiacentă. Mai mult

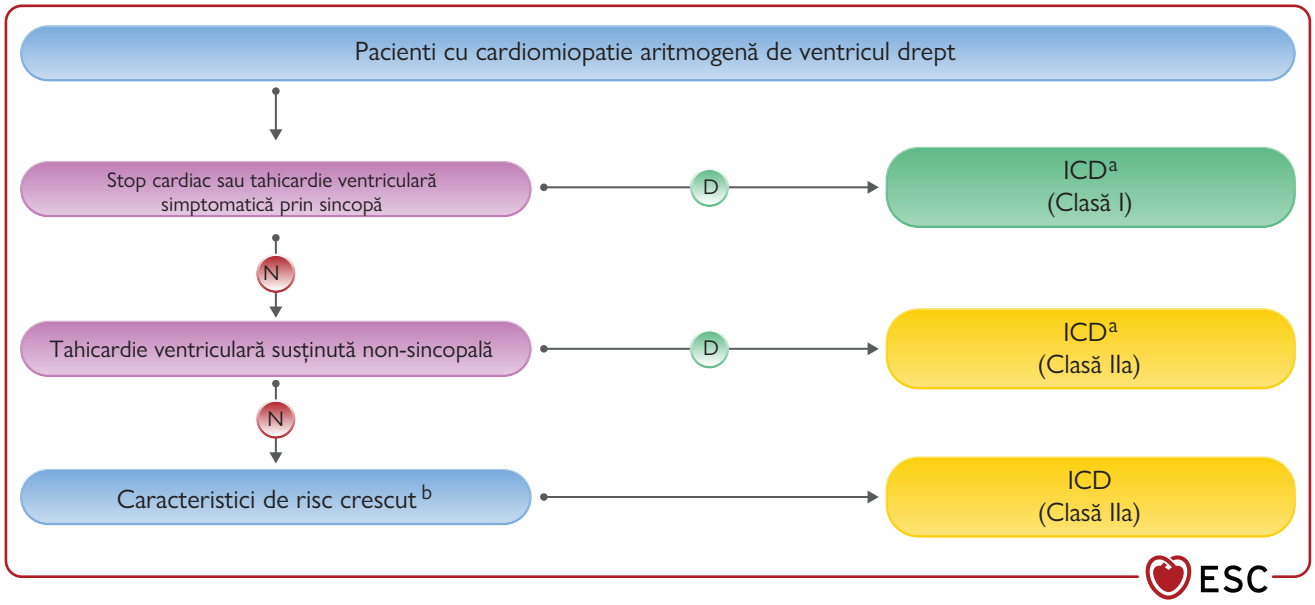

Figura 18 Algoritm pentru abordarea deciziei de implantare a defibrilatorului cardiac implantabil la pacienții cu cardiomiopatie aritmo¬genă a ventriculului drept. ARVC, cardiomiopatia aritmo¬genă a ventriculului drept; ICD, defibrilator cardiac implantabil; LVEF, fracția de ejecție a ventriculului stâng; NSVT, tahicardie ventriculară nesustinută; PES, stimulare electrică programată; RVEF, fracția de ejecție a ventriculului drept; SMVT, tahicardie ventriculară monomorfă susținută; VT, tahicardie ventriculară.
[a]Clinicienii ar trebui să își propună controlul aritmiei ventriculare cu terapii farmacologice sau antiaritmice invazive, în plus față de implantarea unui ICD.
[b]Caracteristicile cu risc crescut sunt definite fie ca sincopă cardiacă, NSVT, RVEF <40%, LVEF <45%, SMVT la PES sau conform actualizării din 2019 a calculatorului de risc a ARVC.

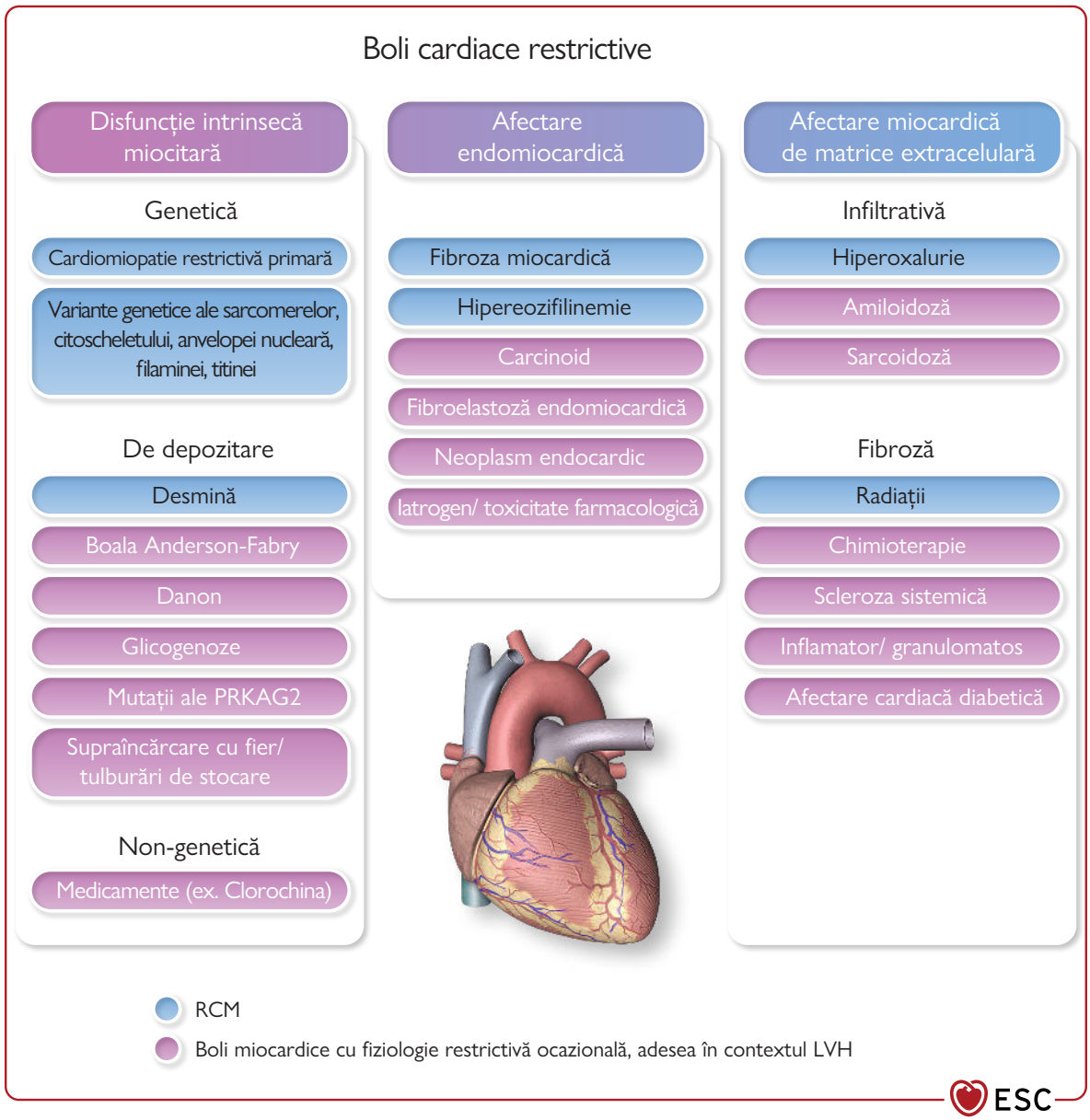

Figura 19 Spectrul bolilor cardiace restrictive. AFD, boala Anderson–Fabry; LVH, hipertrofia ventriculară stângă; PRKAG2, subunitatea gama 2 non-catalitică a protein kinazei AMP-activate; RCM, cardiomiopatia restrictivă. Pentru un spectru mai detaliat al bolilor cardiace restrictive, vă rugăm să consultați Datele Suplimentare Online, Tabelul S4.

de 50% dintre copiii cu CMR prezintă risc de deces (inclusiv MSC) sau de transplant cardiac la scurt timp după diagnostic; caracteristicile clinice presupus asociate cu un risc crescut de deces sau transplant includ: simptome de insuficiență cardiacă, funcție sistolică redusă a ventriculului stâng, atriu stâng de dimensiune crescută, sincopă, ischemie și disfuncție diastolică a ventriculului stâng la ecocardiografie. Până la 75% dintre pacienții care supraviețuiesc prezintă insuficiență cardiacă, iar rezultatul este fie decesul, fie transplantul cardiac la câțiva ani de la diagnostic. Rezistența vasculară pulmonară crescută (RVP) este prezentă la până la 40% dintre copiii cu CMR și poate crește rapid chiar și în absența altor modificări clinice, ceea ce influențează momentul potrivit al transplantului cardiac. Cateterizarea cardiacă cu evaluarea RVP este, prin urmare, recomandată la toți copiii la momentul diagnosticului și la fiecare 6 până la 12 luni. La pacienții adulți cu CMR genetică, principala cauză de deces este insuficiența cardiacă (mai mult de 40%), cu o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 50% în cohorte care includ pacienți cu CMH și fiziologie restrictivă.

Tabel 30 de recomandări – Recomandări pentru managementul pacienților cu CMR

Recomandări	Clasă	Nivel
Se recomandă utilizarea imagisticii multimodale pentru diferențierea CMR de CMH sau CMD cu fiziologie restrictivă.	I	C
Se recomandă efectuarea investigațiilor cardiace și non-cardiace de bază pentru a evalua implicarea sistemului neuromuscular sau a altor tulburări sindromice.	I	C
Cateterizarea cardiacă este recomandată la toți copiii cu CMR pentru a măsura presiunile arteriale pulmonare și rezistența vasculară pulmonară (RVP) la momentul diagnosticului și la intervale de 6-12 luni pentru a evalua schimbările în RVP.	I	B

Implantarea unui ICD este recomandată pentru a reduce riscul de moarte subită și mortalitate de orice cauză la pacienții cu CMR care au supraviețuit unui stop cardiac sau s-au recuperat după o aritmie ventriculară care a cauzat instabilitate hemodinamică.	I	C
Biopsia endomiocardică ar trebui luată în considerare la pacienții cu CMR pentru a exclude diagnostice specifice (inclusiv suprasarcina cu fier, tulburări de stocare, citopatii mitocondriale, amiloidoză și boli miocardice granulomatoase) și pentru a diagnostica boala restrictivă miofibrilară cauzată de variante ale desminei	IIa	C
Implantarea unui ICD poate fi luată în considerare la copiii care prezintă dovezi de ischemie miocardică și sincopă.	IIb	C

ICD, defibrillator cardiac implantabil
[a]Clasă de recomandare
[b]Nivel de evidență

7.6. Cardiomiopatii sindromice si metabolice

Este dincolo de sfera acestor ghiduri să ofere o recenzie detaliată și recomandări asupra unor genocopii și fenocopii specifice ale cardiomiopatiilor. În schimb, Grupul de Lucru îndrumă cititorul către declarații poziționale detaliate și documente de consens publicate în numele Grupului de Lucru al ESC privind Bolile Miocardice și Pericardice (de exemplu, despre boala Anderson–Fabry și amiloidoză). Această secțiune evidențiază doar problemele cheie de diagnostic și management. *Tabelul 22* rezumă caracteristicile clinice și managementul cardiomiopatiilor sindromice și metabolice.

Tabelul 22 Caracteristicile clinice și managementul cardiomiopatiilor sindromice și metabolice

Semne clinice de avertizare	Diagnostic	Cauza specifiă	Echipa multidisciplinară	Management
Caracteristici faciale anormale Criptorhidie Stenoză a valvei pulmonare Boli congenitale cardiace Deviație axială extremă dreapta pe ECG Limfangiectazie Tendință la sângerare Pete “cafea cu lapte” Lentigo Întârziere de creștere Surditate neurosenzorială Top of Form	Testare panel NGS pentru RASopatii	Sindromul Noonan Sindromul Costello Sindromul Cardiofaciocutanat Sindromul Noonan cu lentigo multiplu	Cardiolog Genetician Endocrinolog Pediatru Dermatolog Radiolog	Beta blocante/CCB-uri Management selectiv al RVOTO/valvuloplastie pulmonară Stratificarea riscului de moarte subită cardiacă
Interval PR scurt CMH în stadiul final, hipokinetic Bloc atrioventricular (sindromul Kearns-Sayre) Acidoză lactică Surditate neurosenzorială Neutropenie (sindromul Barth) Diabet Leziuni asemănătoare accidentului vascular cerebral la RMN cerebral	Panou NGS pentru ADNmt și ADN nuclear Biopsie de mușchi scheletic / biopsie endomiocardică	Sindromul MELAS Sindromul MERRF Sindromul Leigh Alte boli mitocondriale Tulburări de beta-oxidare	Cardiolog Neurolog Endocrinolog Pediatru Expert în metabolism Radiolog	Evitarea medicamentelor sau situatilor stresante Tulburări de beta-oxidare: management nutritional, evitarea postului, tratament agresiv în perioadele de stres metabolic crescut Suplimentarea cu carnitină (în cazuri selectate) Top of Form
Hepatomegalie Creșterea aminotransferazei Întârzierea atingerii etapelor motorii Hipotonie Interval PR scurt Criterii ECG pentru hipertrofie ventriculară stângă extremă	Screening: Activitatea GAA în DBS sau dozarea leucocite/Glc4 Confirmarea diagnosticului: Testul acidului alfa-glucozidazic efectuat pe fibroblaste cutanate (metoda preferată) sau biopsie musculară	Boala de stocare a glicogenului de tip II (Boala Pompe)	Cardiolog Pediatru generalist / neonatolog Gastroenterolog Specialist în boli neuromusculare	Terapie de înlocuire enzimatică
Interval PR scurt HVS masivă Miopatie scheletală Creșterea enzimei CK serice Tulburare de dezvoltare intelectuală Transmitere x-linkată	Testare NGS sau testare țintită pentru variantele LAMP-2	Boala Danon	Cardiolog Specialist în boli neuromusculare Pneumolog Specialist în insuficiență cardiacă avansată	Fară tratament
Interval PR scurt Fibrilație atrială cu debut precoce Bloc atrioventricular Creșterea enzimei CK serice Transmitere autozomal dominantă	Testare NGS sau testare țintită pentru PRKAG2	Sindromul PRKAG2	Cardiolog Sppecialist în boli neuromusculare	Fară tratament

Ataxie progresivă a membrelor Diabet zaharat Picior cav Scăderea T1 nativ la RM cardiac	Testare NGS pentru expansiunea bi-alelică a repetițiilor GAA în gena FXN	Ataxia Friedreich	Cardiolog Neurolog Endocrinolog Chirurg ortoped Expert în boli neuromusculare	Fară tratament specific
Sindrom de tunel carpian bilateral Stenoză spinală lombară Disfuncție autonomă Neuropatie periferică Cruțare apicală relativă Raport fracție de ejecție/ deformare miocardică >5 Unde Q de pseudonecroză Voltaj scăzut pe ECG SAU Lanț monoclonal seric sau urinar pozitiv la imunofixare	Scintigrafie cu Tc99 DPD/ HMDP Imunofixare a lanțurilor ușoare libere serice și urinare Biopsie endomiocardică	Amiloidoza cardiaca (AL sau ATTR) (vezi sectiunea 7.7.)	Cardiolog Neurolog Nefrolog Hematolog (amiloidoza AL) Oftalmolog	Tafamidis Patisiran[a] Inotersen[a] (AC-ATTR) sau chimioterapie specifică (amiloidoza AL)
Simptome gastrointestinale Angiokeratoame Cornee verticillata Boală renală cronică Proteinurie Hipoacuzie neurosenzorială Accident vascular cerebral (AVC) / Atac ischemic tranzitoriu (TIA) Durere neuropată Transmitere x-linkată Interval PR scurt T1 nativ scăzut la RM cardiac	Screening la bărbat: dozare lyso-Gb3 Screening la femei/ confirmare diagnostică: testare genetică pentru variantele GLA	Boala Anderson-Fabry	Cardiolog Nefrolog Neurolog Oftalmolog Audiolog Gastroenterolog Dermatolog	Terapie de substituție enzimatică (Agalsidasa alfa/ beta) Migalastat
Miopatie scheletală Pattern de pseudonecroză posterolaterală Akinezie posterolaterală sau inferolaterală	Testare genetică pentru distrofinopatii	DMD	Neurolog Cardiolog Pneumolog Expert în boli neuromusculare	Steroizi (prednison sau deflazacort)
Miopatie scheletală Bloc atrioventricular Fibrilație atrială precoce Aritmii ventriculare maligne	Testare NGS	Cardiomiopatii LMNA Distrofia musculară Emery-Dreifuss	Cardiolog Neurolog	Prevenția riscului de moarte subită cardiacă Implantarea unui stimulator cardiac dacă este indicat Top of Form
Limfadenopatie hilară bilaterală Infiltrate pulmonare Uveită Implicare gastrointestinală Bloc atrioventricular de grad înalt Extrasistole ventriculare frecvente Sept interventricular bazal subțiat LGE extins la RM cardiac	PET 18F-FDG Biopsie endimiocardică Biopsie pulmonară	Sarcoidoza	Cardiolog Pneumolog Neurolog Gastroenterolog	Steroizi Imunosupresoare non-steroidiene
Transfuzii anterioare Boală hepatică cronică Pigmentare a pielii Diabet Hipogonadism hipogonadotropic Feritină crescută Bloc atrioventricular	Statusul fierului Analiza completă a sângelui Valori crescute ale T2* la RM cardiacă Testare genetică pentru HFE, HJV, receptorul de hepcidină, feroportina, gena HAMP Frotiu de sânge periferic Electroforeza hemoglobinei Testare genetică pentru hemoglobinopatii ereditare	Cardiomiopatia prin exces de fier	Cardiolog Hematolog Endocrinolog Pediatru Gastroenterolog	Chelatori de fier Flebotomie

18F-FDG-PET, tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodezoxiglucoză-18; AL amiloidoza cu lanț usor; ATTR, amiloidoză transtiretinică; ATTR-CA: amiloidoză cardiacă transtiretinică; AV, atrioventricular; CCB, blocant al canalelor de calciu; CK, creatin kinază; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; DBS, stimulare cerebrală profundă; DMD, distrofie musculară Duchenne; DPD, 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilic acid; ECG, electrocardiogramă; Gb3, globotriaosilceramidă; HCM, cardiomiopatie hipertrofică; HMDP, difosfonat de hidroximetilenă; LGE, intensificare tardiva cu gadolinium; LMNA, lamină A/C; LVH, hipertrofie ventriculară stângă; MELAS, encefalopatie mitocondrială, acid lactic, și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindrom); MERRF, epilepsie mitocondrială cu fibre roșu-purpurii zdrențuite; MRI, imagistică prin rezonanță magnetică; ADNmt, ADN mitocondrial; NGS, secvențiere de nouă generație; PRKAG2, protein kinază AMP-activată, subunitatea gama 2, non-catalitică; RVOTO, obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului drept; SCD, moarte cardiacă subită; TIA, atac ischemic tranzitoriu; VE, extrasystole ventriculare.

[a]Patisiran și Inotersen aprobate pentru tratamentul polineuropatiei familiale cu/sau fără cardiomiopatie.

7.6.1. Boala Anderson-Fabry

7.6.1.1. Definiție

Boala Anderson–Fabry este o afecțiune metabolică ereditară în cadrul căreia, deficiența sau absența unei enzime specifice, alfa-galactozidaza A (α-Gal A), din cauza unei mutații genetice patogenice în gena GLA, duce la acumularea de produse de degradare, în special globotriaosilceramidă (Gb3), în interiorul lizozomilor pacientului. Această acumulare provoacă disfuncție celulară per se și activează atat căile de hipertrofie celulară, comune altor cauze de HVS, cât și inflamația și activarea imună. Este o patologie sistemică, afectând în mod particular inima, rinichii și creierul. Este transmisă pe cale x-linkată, astfel încât bărbații sunt întotdeauna afectați, în timp ce femeile prezintă afectare organică mai târziu în viață, dar pot deveni similare cu manifestările bărbaților din cauza fenomenului de lionizare.

Se disting două fenotipuri ale bolii Anderson–Fabry, în funcție de sex, fenomenul de lionizare și variația genetică patogenă:

- Un fenotip clinic sever, cunoscut sub numele de Anderson–Fabry "clasic", caracterizat prin activitate redusă sau absentă (<1% din normalul mediu) a α-Gal A, acumulare semnificativă de Gb3 și debutul simptomatologiei în copilărie sau adolescență urmat de insuficiență multiorganică progresivă. Acest fenotip este întâlnit cel mai adesea la bărbați (dar nu exclusiv) fără activitate enzimatică reziduală.
- Un fenotip Anderson–Fabry „non-clasic" sau fenotip cu debut mai tarziu, cu implicare sistemică incompletă, care este observat la bărbați și femei cu un anumit nivel de activitate enzimatică reziduală și în majoritatea cazurilor se manifestă ca o implicare cardiacă izolată.

7.6.1.2. Diagnostic, evaluare clinică și diagnostic diferențial

Boala Anderson–Fabry ar trebui suspectată la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă (HVS) și semne adiționale sugestive cardiace și extracardiace *(vezi Tabelul 23, Figura 20)*. Diagnosticul este stabilit prin evaluarea activității α-GalA și măsurarea lyso-Gb3 la pacienții de sex masculin; la femei, de obicei, este necesară efectuarea testelor genetice pentru a confirma diagnosticul. HVS severă (>15 mm) este puțin probabil să fie observată la pacienții sub 20 de ani. La copii și adolescenți, diagnosticul se face pe baza istoricului familial sau pe baza altor simptome extracardiace, dar HVS evidentă nu este prezentă de obicei.

Tabel 23 Semne sugestive pentru boala Anderson-Fabry

Semne sugestive extracardiace
Fară transmitere sex masculin-la sex masculin în pedigree
Afectare renală (dializă, transplant renal) sau HVS la rude
Durere neuropată
Angiokeratoame
Albuminurie
Cornea Verticillata
Hipohidroză, intoleranță la cald/rece
Simptome gastrointestinale (greată, vomă, durere abdominala non-specifică, constipație, diaree)
Pierderea auzului (progresiv sau brusc), tinitus, vertij

Semne sugestive cardiace	
ECG	Interval PQ scurt la pacientii tineri
	Bloc atrioventricular la pacienții adulți
	Bradicardie
	Incompentență cronotropă
	HVS
Ecocardiografie	HVS cu funcție sistolică normală
	Hipertrofia mușchilor papilari
	Îngroșarea valvei mitrale și aortice, cu regurgitare ușoară-moderată
	Scădere globală a strain-ului longitudinal
RMN	Captare tardivă de gadolinium baso-inferolateral
	T1 nativ scăzut (atenție la "pseudonormalizare" în ariile afectate de fibroză)
	T2 focal/global crescut
Laborator	Troponina crescută
	NTproBNP crescut

7.6.1.3. Evoluția clinică, rezultate și stratificarea riscului

Afectarea cardiovasculară se manifestă în mod obișnuit ca hipertrofie ventriculară stângă (HVS), fibroză miocardică, inflamație, insuficiență cardiacă și aritmii, care limitează calitatea vieții și reprezintă cea mai frecventă cauză de deces. Monitorizarea clinică este esențială pentru evaluarea progresiei bolii și necesită o abordare multidisciplinară.

7.6.1.4. Management

Strategiile de tratament specifice, incluzând înlocuirea enzimatică sau chaperone farmacologice, au eficacitate limitată în cazurile avansate cu leziuni organice ireversibile, astfel încât inițierea precoce pare a fi importantă. Terapia de înlocuire enzimatică este indicată la toți pacienții simptomatici cu boală clasică, inclusiv copii, la primele semne de afectare organică. Strategiile terapeutice, în prezent în curs de dezvoltare, includ terapii de inlocuire enzimatică de generația a doua, terapii de reducere a substratului și terapii genetice și de ARNm.

7.6.2. RASopatii

7.6.2.1 Definiție

RASopatiile constituie un grup de sindroame multisistemice cauzate de mutații în cascada RAS-mitogen-activated kinase (RAS-MAPK), incluzând sindromul Noonan, sindromul Noonan cu lentigo multiple, sindromul Costello și sindromul cardiofaciocutanat.

7.6.2.2. Diagnostic, evaluare clinică și diagnostic diferențial

Suspiciunea unei RASopatii subiacente ar trebui ridicată în cazul debutului CMH în copilărie sau în timpul perioadei infantile, asociat cu malformații cardiace congenitale sau anomalii extracardiace *(vezi Tabelul 22)*. Testarea genetică este recomandată pentru diagnostic atunci când caracteristicile fenotipice sunt prezente. Comparativ cu CMH-ul sarcomeric, CMH-ul asociat cu RASopatiile (RAS-HCM) prezintă o vârstă mai mică la diagnostic, prevalență și severitate

crescută a obstrucției ventriculare stângi sau biventriculare și rate mai mari de internări timpurii pentru insuficiență cardiacă sau necesitatea de proceduri intervenționale sau chirurgicale. Stenoza pulmonară este malformația cardiacă congenitală cel mai frecvent asociată, cu o prevalență cuprinsă între 25% și 70% și rezultate nefavorabile secundare valvuloplastiei pulmonare.

7.6.2.3. Evoluție clinică, management și stratificarea riscului de moarte subită cardiacă

Date din cohorta de pacienți a Registrului Nord-American de Cardiomiopatie Pediatrică arată rate mai scazute de supraviețuire ale pacienților cu RAS-HCM comparativ cu cei cu CMH non-sindromic, în special la pacienții diagnosticați înainte de vârsta de 1 an. Factorii de risc specifici ai bolii pentru moartea subită cardiacă sunt în prezent un domeniu de dezbatere și pot include gradul de hipertrofie al ventriculului stâng, intervalul QTc prelungit, scorul de risc ECG pentru HCM și scorul de risc HCM-Kids >6%.

7.6.2.4. Management

Beta-blocantele non-vasodilatatoare ar trebui titrate la doza maximă tolerată la pacienții cu RAS-HCM, în special în cazurile de obstrucție biventriculară severă. Blocantele canalelor de calciu pot fi luate în considerare ca opțiune de a doua linie la pacienții în varstă de >6 luni, când terapia cu beta-blocante nu este eficientă sau nu este tolerată. Miectomia chirurgicală și transplantul cardiac ortotopic pot fi luate în considerare în centrele de înaltă performanță după evaluarea multidisciplinară de către "echipa inimii". Valvuloplastia pulmonară poate fi luată în considerare la copiii și sugarii cu obstrucție severă a tractului de ieșire al ventriculului drept (RVOTO).

7.6.3. Ataxia Friedreich

7.6.3.1. Definiție

Ataxia Friedreich este o patologie cu transmitere autozomal recesivă, cauzată de o expansiune repetitivă a tripletului GAA homozigot în gena frataxinei (FTX), care duce la

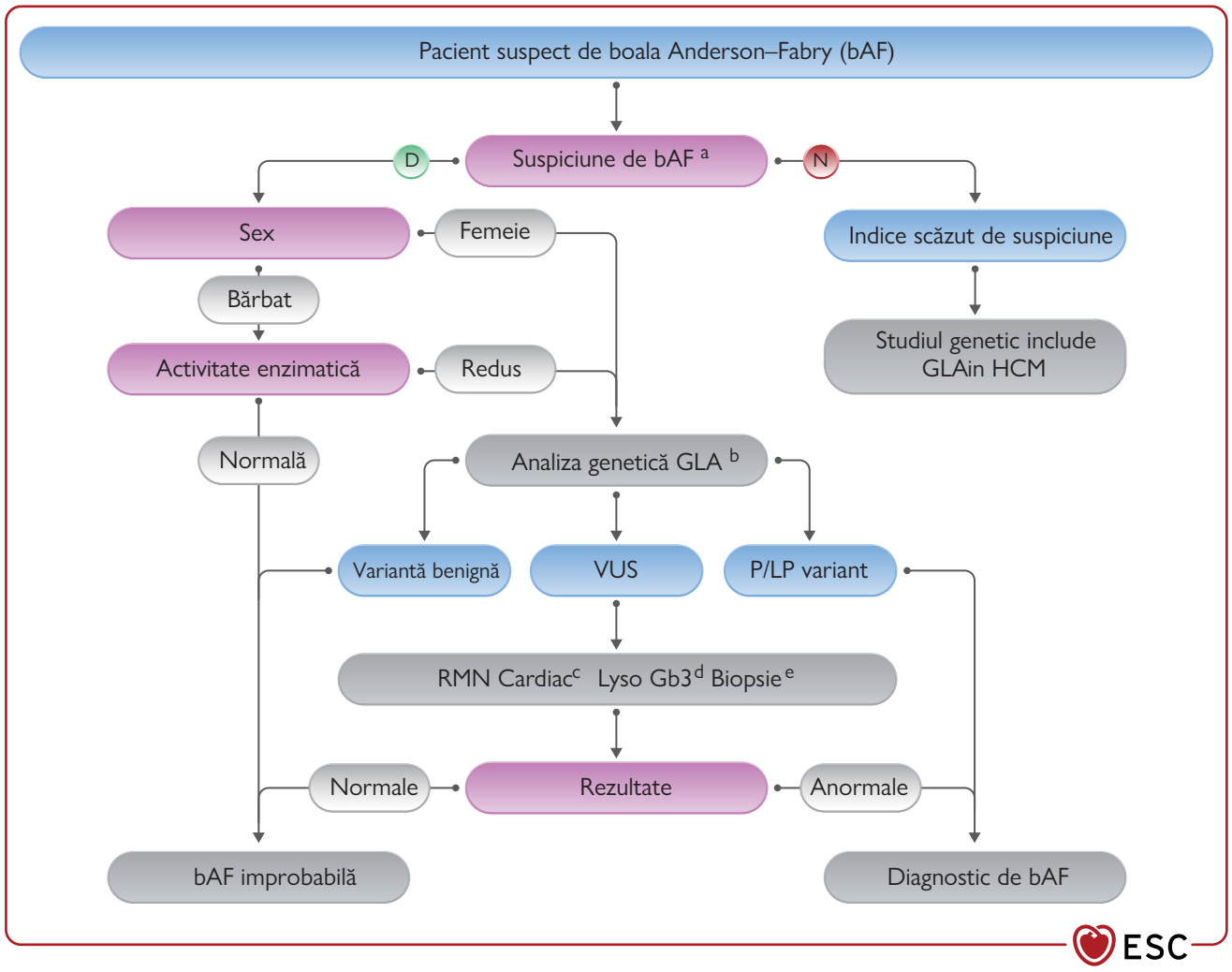

Figura 20 Algoritmul de diagnostic pentru boala Anderson–Fabry. α-Gal A, alfa-galactozidază A; AFD, boala Anderson–Fabry; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; Gb3, globotriaosilceramidă; HCM, miocardiopatie hipertrofică; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; lyso Gb3, globotriaosilsfingozină; P/LP, patogen/ probabil patogen; VUS, variantă cu semnificație necunoscută. aVezi Tabelul 23. [b]Analiza genetică trebuie să includă studiul posibilelor deleții mari sau variații de număr de copii nededectate de metoda Sanger. [c]Descoperirea unor concentrații crescute de Gb3 plasmatic și/sau urinar, sau de lyso Gb3 plasmatic și analogii săi în evaluarea pacienților de sex masculin sau feminin cu o VUS și activitate normală (la pacientele de sex feminin) sau redusă a α-Gal A oferă informații diagnostice suplimentare, dar rolul biomarkerilor la astfel de pacienți necesită încă validare. [d]Valorile scăzute ale T1 nativ întăresc sau generează suspiciunea de boală Fabry. Valorile normale ale T1 nativ nu exclud boala Fabry, deoarece pot fi rareori observate la pacienții netratați cu HVS ușoară (în cea mai mare parte femei), sau în stadii avansate ale bolii datorită pseudonormalizării. [e]Se recomandă efectuarea biopsiei endomiocardice, dar ar putea fi efectuată și la nivelul altor organe afectate precum rinichii și pielea. Ar trebui evaluată de patologi experți și să includă întotdeauna studii de microscopie electronică pentru a detecta corpii lamelari și incluziuni intracelulare. De remarcat că unele medicamente pot produce fosfolipidoză iatrogenă cu acumulare intracelulară de fosfolipide în diferite organe care pot imita "corpii de zebra" la microscopia electronică.

CMH, simptome neuromusculare progresive și manifestări extracardiace, inclusiv diabet zaharat.

7.6.3.2. Diagnostic, evaluare clinică și diagnostic diferențial
Deși au fost propuse mai multe criterii de diagnostic în cazul suspiciunii ataxiei Friedreich, testarea genetică cu identificarea expansiunii GAA bi-co-alelice în primul intron al genei FTX sau a heterozigozității compuse este necesară pentru diagnostic. Implicarea cardiovasculară se manifestă de obicei drept cardiomiopatie hipertrofică non-obstructivă, cu progresie a bolii pana la stadiul final hipokinetic și rezervă de perfuzie afectată, ducând la insuficiență cardiacă avansată și deces. Nu pare să existe o relație specifică între gradul de implicare neurologică și fenotipul cardiac. Stocarea de fier mitocondrial este caracteristica patologică a bolii.

7.6.3.3. Evoluție clinică, management și stratificarea riscului
Aritmiile supraventriculare, în special fibrilația atrială, sunt frecvent detectate. În ciuda lipsei unor studii longitudinale cu urmărire pe termen lung, riscul de aritmii ventriculare și de moarte subită cardiacă pare să fie mai scăzut în comparație cu HCM-ul sarcomeric. Grupul de studiu Mitochondrial Protection with Idebenone in Cardiac or Neurological Outcome (MICONOS) a propus o stadializare a implicării cardiace bazată pe FEVS și grosimea peretelui ventriculului stâng telediastolic. Extinderea undei T negative pe ECG, FEVS, grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng telediastolic, fibroza la RM cardiac și hs-TnT au fost propuse ca factori prognostic negativ.

7.6.3.4. Management
În prezent, nu există un tratament specific disponibil pentru ataxia Friedreich. Tratamentul cu Idebenonă, un analog al coenzimei Q10, a arătat potențialul de îmbunătățire a masei ventriculului stâng și prognosticului cardiologic în studii deschise; totuși, patru trialuri clinice randomizate nu au arătat niciun beneficiu semnificativ asupra rezultatelor cardiologice sau neurologice.

7.6.4. Boli de stocare ale glicogenului

7.6.4.1. Definiție
Bolile de stocare ale glicogenului (GSD) reprezintă un grup heterogen de boli metabolice, incluzând boala Pompe cu debut infantil (GSD, tip IIa), boala Danon (GSD, tip IIb) și boala PRKAG2.

7.6.4.2. Definiție, evaluare clinică și diagnostic diferențial
În ciuda heterogenității clinice extinse, prezentarea în primele luni de viață, asociată cu hipotonie, afectare a creșterii, slăbiciune musculară generalizată și CMH sever non-obstructiv cu pattern concentric, urmat de cardiomiopatie hipokinetică în stadiul final, aparută de obicei în primul an de viață, sunt manifestări tipice pentru GSD IIa. Intervalul PR scurt și voltajul crescut pe ECG pot reprezenta indicii diagnostice utile pentru GSD-uri. Sindromul PRKAG2 ar trebui suspectat în cazul transmiterii autozomal dominante și a asocierii cu boli ale sistemului de conducere, inclusiv sindrom de preexcitație, sindromul sinusului bolnav, fibrilația atrială, blocul AV, întârzieri de conducere intraventriculară sau blocurile sinoatriale. Un model de moștenire x-linkat este tipic pentru boala Danon (GSD IIb). Miopatia scheletală, în asociere cu tulburări de învățare, implicare retiniană și preexcitație ventriculară, au fost detectate la bărbații afectați de boala Danon, în timp ce fenotipul cardiac poate fi izolat în cazul femeilor afectate.

7.6.4.3 Evoluție clinică, management și stratificarea riscului
În lipsa intervenției terapeutice, boala Pompe are un prognostic nefavorabil, în principal din cauza insuficienței cardiace în stadiul final. Recent, datele dintr-un registru european multicentric mare au arătat că boala Danon prezintă un fenotip malign, dar nu există date suficiente pentru identificarea factorilor de risc pentru moartea subită. Moartea cardiacă subită apare la aproape 10% dintre pacienții cu sindromul PRKAG2, în principal ca urmare a blocului AV avansat, tahicardiei supraventriculare degenerate în fibrilație ventriculară sau a hipertrofiei masive.

7.6.4.5 Management
Terapia de înlocuire enzimatică este recomandată la pacienții cu GSD IIa. Până în prezent, nu există terapii etiologice aprobate pentru sindromul PRKAG2 și boala Danon. Terapia pentru insuficiența cardiacă, terapia antiaritmică și indicațiile pentru implantarea dispozitivelor sunt incluse în *Secțiunea 6.10.*

7.7. Amiloidoza

Este dincolo de domeniul acestui document să ofere recomandări specifice pentru evaluarea și managementul amiloidozei cardiace. În schimb, Grupul de Lucru trimite cititorul la Declarația de Poziție din 2021 a Grupului de Lucru al ESC privind Bolile Miocardice și Pericardice referitoare la Diagnosticul și Tratamentul Amiloidozei Cardiace. Această secțiune evidențiază doar problemele cheie de diagnostic și management.

7.7.1 Definiție
Amiloidoza cardiacă este caracterizată de depunerea extracelulară a proteinelor pliate eronat la nivelul miocardul ventricular, având proprietatea histologică patognomonică a birifringenței verzi când este vizualizată sub lumină polarizată, după colorare cu Roșu de Congo. Deși cândva considerată o boală rară, datele obținute în ultimul deceniu sugerează că amiloidoza cardiacă este subevaluată drept cauză a bolilor sau sindroamelor cardiace comune cum ar fi HFpEF, stenoza aortică sau HVS inexplicabilă, în special la persoanele în vârstă. Deși au fost descrise nouă tipuri diferite de amiloidoză cardiacă, cele mai multe cazuri corespund amiloidozei monoclonale cu lanțului ușoare de imunoglobulină (AL) sau amiloidozei transtiretinice (ATTR), fie în forma sa ereditară (ATTRv), fie în cea dobândită (ATTRwt). Forma ATTRwt, asociată cu înaintarea in varsta, este în prezent considerată cea mai frecventă formă de amiloidoză cardiacă la nivel mondial.

7.7.2 Diagnostic, evaluare clinică și diagnostic diferențial
Amiloidoza cardiacă ar trebui să fie suspectată la pacienții cu grosime crescută a pereților ventriculului stâng, în prezența semnelor sugestive cardiace sau extracardiace și/sau în situații clinice specifice, așa cum este detaliat în *Figura 21*, în special la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Diagnosticul amiloidozei cardiace poate fi realizat folosind atât criterii de diagnostic invazive, cât și non-invazive. Criteriile de diagnostic invazive se aplică tuturor formelor

de amiloidoză cardiacă, în timp ce criteriile non-invazive sunt acceptate doar pentru ATTR. Criteriile invazive includ demonstrarea fibrilelor de amiloid în țesutul cardiac sau, alternativ, evidențierea depozitelor de amiloid într-o biopsie extracardiacă, însoțită de caracteristici specifice ale amiloidozei cardiace fie la ecocardiografie, fie la RMN cardiacă.

Criteriile non-invazive includ constatările tipice la ecocardiografie/RMN cardiacă, combinate cu tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) și captare miocardică de grad 2 sau 3 la scintigrafia cu 99mTc-pirofosfat, DPD (acid 3.3-difosfono-1,2-propanodicarboxilic) sau HMDP (hidroximetilen difosfonat) și excluderea unei discrazii clonale prin teste precum analiza serică a lanțurilor ușoare libere și electroforeza proteinelor serice și urinare cu imunofixare. Scintigrafia tomografică ar trebui luată în considerare pentru a reduce numărul de diagnostice eronate. Scanările fals-negative pot apărea rar în anumite genotipuri ATTRv; scanările fals-pozitive pot fi cauzate de AL, infarct miocardic recent sau utilizarea pe termen lung a clorochinei. Prin urmare, scintigrafia planară și SPECT, cuplate cu evaluarea proteinelor monoclonale, urmate de RM cardiac și/sau biopsie cardiacă/extracardiacă, dacă este necesar, permit un diagnostic adecvat la pacienții cu semne/simptome sugestive, așa cum este descris în *Figura 22*. Cu toate acestea, scintigrafia cu DPD/PYP/HMDP nu poate face distincția între ATTR wild tipe și cel ereditar, iar prin urmare este necesară testarea genetică a TTR. De remarcat, testarea genetică a TTR este recomandată la toți pacienții cu cardiomiopatie amiloidă transtiretinică (ATTR-CM), indiferent de vârstă, deoarece 5% dintre pacienții cu ATTR-CM ≥70 de ani (și 10% dintre femei) au ATTRv.

7.7.3 Evoluție clinică și stratificarea riscului

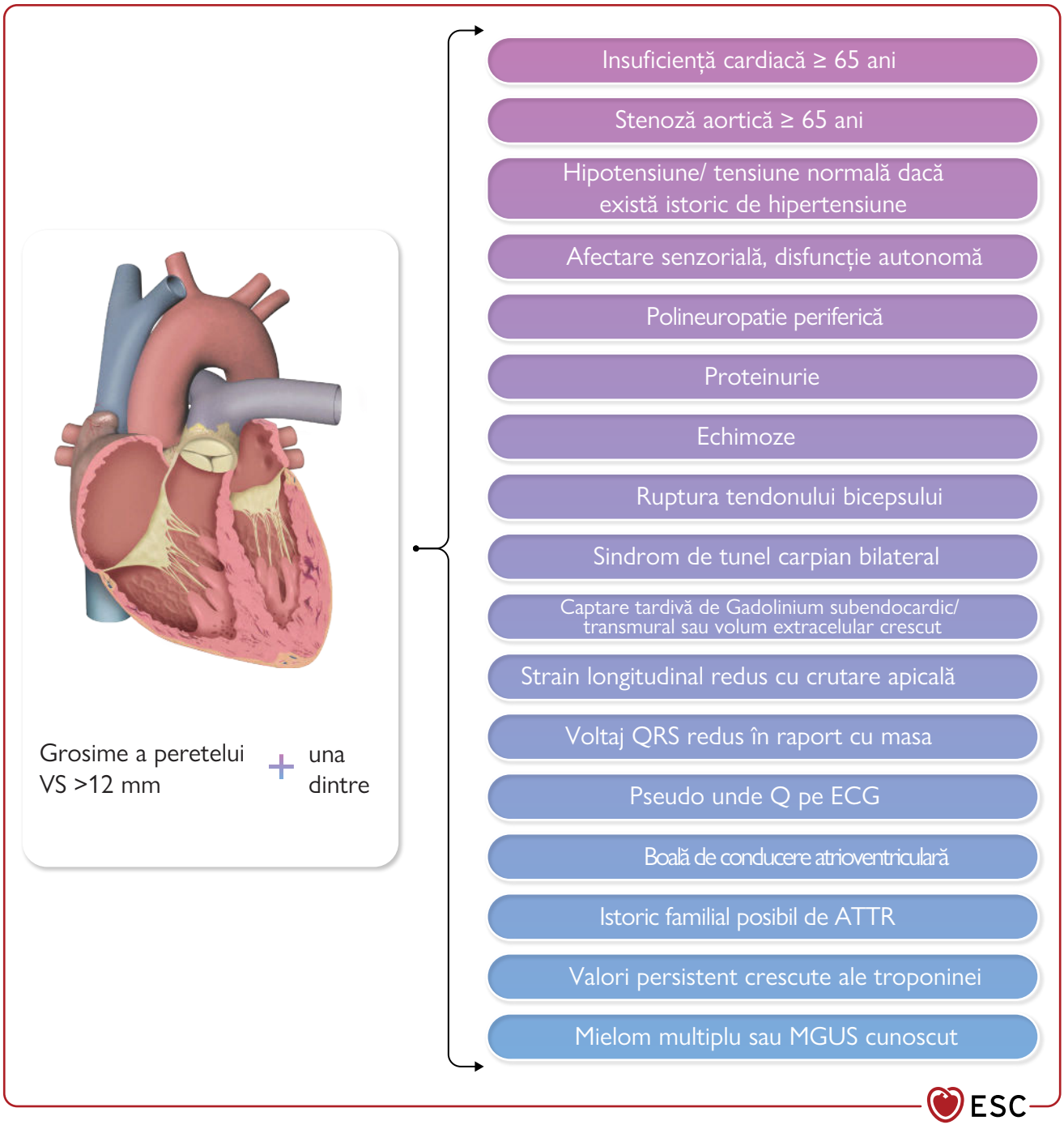

Figura 21 Screening pentru amiloidoza cardiacă. ATTR, amiloidoza transtiretinică; AV, atrioventricular; ECG, electrocardiogramă; ECV, volum extracelular; LGE, captare tardivă cu gadolinium; MGUS, gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată.

Amiloidoza cardiacă este o boală progresivă cu prognostic prost dacă nu este tratată. Amiloidoza cardiacă cu lanțuri ușoare este asociată cu o progresie mai rapidă a insuficienței cardiace și un prognostic mai prost decât în cazul ATTR. Din fericire, prognosticul amiloidozei AL s-a îmbunătățit semnificativ odată cu introducerea terapiilor foarte eficiente capabile să reducă dramatic producția de lanțuri ușoare cardiotoxice. Prognosticul în ATTR depinde de tipul de mutație, gradul de implicare cardiacă și fenotipul neurologic. Au fost dezvoltate mai multe sisteme de stadializare multiparametrice bazate pe biomarkeri pentru amiloidoza cardiacă AL și ATTR. (*Vezi datele suplimentare online, Tabelul S5*).

7.7.4. Management

Tratamentul amiloidozei cardiace include tratarea și prevenirea complicațiilor și oprirea sau întârzierea depunerii de amiloid prin tratament specific. Nu există dovezi care să susțină utilizarea terapiei standard pentru insuficiența cardiacă, care adesea nu este bine tolerată, cu excepția diureticelor. Evoluția naturală a amiloidozei cardiace asociază boli ale țesutului de conducere cu bradicardie simptomatică și bloc AV avansat. Pragul clinic pentru recomandarea unui stimulator cardiac ar trebui să fie scăzut, pe măsură ce boala progresează, implantarea dispozitivului permițând adaptarea frecvenței cardiace la exerciții fizice și ajustarea medicației. Rolul ICD în amiloidoza cardiacă pentru prevenirea MSC nu este clar cunoscut, dar datele disponibile nu susțin utilizarea lor în prevenția primară.

7.7.4.1. Terapii specifice

Tratamentul pentru amiloidoza cardiacă AL se bazează pe tratamentul problemei hematologice subiacente, utilizand chimioterapie sau transplant autolog de celule stem.

Stabilizarea transtiretinei și reducerea producției acesteia stau la baza tratamentului pentru amiloidoza cardiacă ATTR. Tafamidis a redus mortalitatea de orice cauză și spitalizările cardiovasculare în amiloidoza ATTR, cu cel mai mare efect obținut la pacienții din clasa funcțională NYHA I și II. Se efectuează studii suplimentare cu alți agenți de stabilizare și alte molecule care reduc producția de TTR.

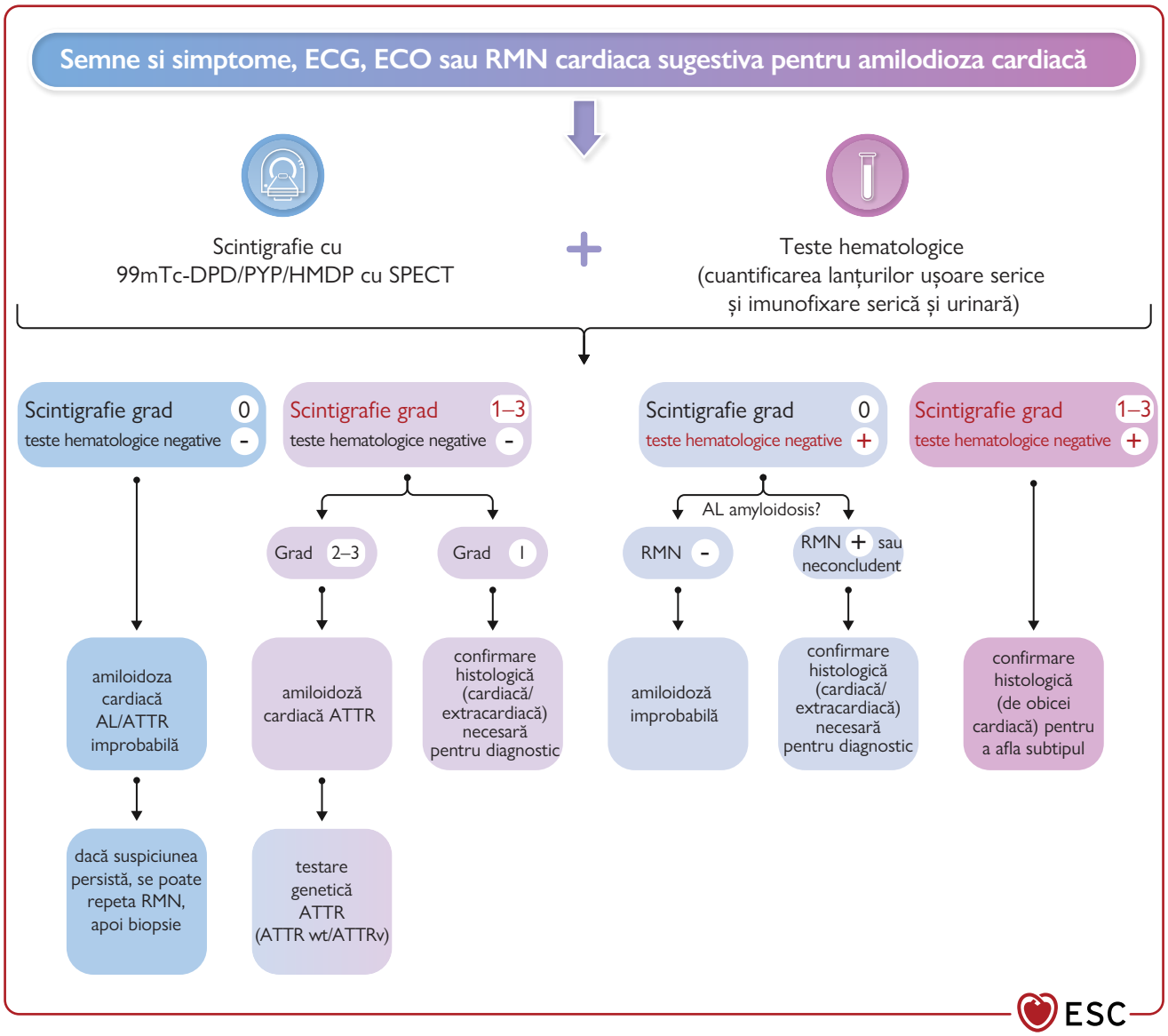

Figura 22 Diagnosticul amiloidozei cardiace. AL amiloidoza cu lanțuri usoare ; ATTR, amiloidoza transtiretinică; ATTRv, amiloidoza transtiretinică ereditara; ATTRwt, amiloidoza transtiretinică de tip sălbatic; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; DPD, acid 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilic; ECG, electrocardiogramă; ECHO, ecocardiogramă; HMDP, difosfonat de hidroximetilen; PYP, pirofosfat; TTR, transtiretin.

8. Alte recomandări

8.1. Activitatea sportivă

8.1.1. Beneficiile cardiovasculare ale exercițiilor fizice

Activitatea fizică regulată și exercițiile efectuate în mod sistematic oferă mai multe beneficii cardiovasculare, psihologice și legate de calitatea vieții. Prin reducerea factorilor de risc pentru ateroscleroză, cum ar fi obezitatea și rezistența la insulină,[1079] hipertensiunea[1080] și dislipidemia,[1081] activitatea fizică regulată este asociată cu o reducere a riscului de evenimente coronariene acute de până la 50% la persoanele de vârstă mijlocie și mai în vârstă.[1082,1083] Persoanele care fac exerciții fizice în mod regulat trăiesc între 5 și 7 ani mai mult decât cei sedentari[1084] și au un risc mai mic de accidente cerebrovasculare[1085] și anumite tipuri de cancer. Aceste beneficii, care pot fi obținute mai târziu în cursul vieții, se aplică și persoanelor cu boli cardiovasculare preexistente. Pentru stabilirea nivelurilor de intensitate a exercițiilor, vă rugăm să consultați *Datele suplimentare online, Tabelul S6.*

8.1.2. Moartea subită cardiacă legată de exercițiu fizic și recomandările istorice privind exercițiile pentru pacienții cu cardiomiopatii

Activitatea fizică intensă poate provoca infarct miocardic și aritmii fatale la persoanele cu o boală cardiovasculară preexistentă.[1088-1091] Suprapus peste substratul patologic al entității bolii în sine, exercițiul fizic poate provoca stop cardiac prin forțele mecanice de forfecare de la nivelul arterelor coronariene, efectele concentrațiilor ridicate de catecolamine circulante, creșterea presiunii de umplere cardiacă, creșterea temperaturii centrale, dezechilibrele electrolitice și tulburările acido-bazice.

Cardiomiopatiile sunt principala cauză a morții subite legate de efortul fizic la tineri în lumea occidentală.[40,1092-1095] Legătura stabilită între exercițiu fizic și moartea subită din cauza cardiomiopatiei, și descoperirea că, în unele fenotipuri de cardiomiopatie, activitatea fizică poate accelera progresia bolii subiacente, a condus istoric la recomandări restrictive de exerciții la toți pacienții afectați, indiferent de patologie, severitatea bolii, simptomatologie, profilul general de risc sau intervențiile terapeutice anterioare, inclusiv implantarea unui defibrilator cardiac (ICD).[1096-1098] Prin urmare, persoanele cu cardiomiopatie își limitează adesea stilul de viață la unul relativ sedentar din teama de o posibilă moarte subită și acumulează factori de risc pentru boala coronariana aterosclerotică, ceea ce determina un prognostic mai prost.[1099-1102,1096,1097]

8.1.3. Recomandările privind exercițiile în cardiomiopatia hipertrofică

Datele recente pre-clinice[1103] și clinice sugerează că exercițiile moderate ar putea fi benefice și sigure la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică (CMH).[1098-1102] Informațiile sunt încă limitate in ceea ce privește nivelul de intensitate fizică considerat sigur, dar având în vedere morfologia și fiziopatologia heterogenă a cardiomiopatiei hipertrofice (CMH), reiese că unele persoane sunt capabile să participe la activități fizice intense, inclusiv sporturi competitive de mare intensitate.[760] Majoritatea sportivilor capabili să facă exerciții de mare intensitate au o hipertrofie ușoară a ventriculului stâng, dimensiuni normale sau mărite ale ventriculului stâng, funcție diastolică normală și lipsa evidenței obstrucției in tractul de ejecție al ventriculului stâng (LVOTO).[1104,1105] Datele disponibile în prezent indică faptul că participarea la exerciții foarte intense și sporturi competitive poate fi luată în considerare la un grup de pacienți atent selectat, în principal adulți, care au o afectare ușoară și un profil de risc scăzut.[1106-1108] Cu toate acestea, studiile care examinează efectul exercițiilor de mare intensitate sau a sporturilor competitive de intensitate moderată spre mare asupra evoluției naturale a cardiomiopatiei hipertrofice (HCM) nu au fost concepute în așa fel sau suficient de puternice pentru a răspunde la această întrebare și există potențiale probleme de selecție a eșantionului. Cu toate acestea, pe baza evidențelor apărute, Grupul de Lucru a fost de acord să adopte o abordare relativ liberală, susținând că, după o selecție adecvată, unele persoane cu un profil de risc scăzut ar putea participa la exerciții de mare intensitate și sporturi competitive după o evaluare completă de către experți și o discuție deschisă, ceea ce evidențiază natura imprevizibilă a morții subite legate de exercițiu în HCM. Ramurile sportive în care sincopa poate duce la accidente fatale sau la pericol pentru alții nu sunt recomandate.

Pacienții cu genotip pozitiv/fenotip negativ pot participa la toate sporturile competitive; totuși, se recomandă o evaluare anuală pentru a verifica apariția caracteristicilor fenotipice ale bolii.[1109]

8.1.4. Recomandările privind exercițiile în cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept

Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept este o cauză recunoscută a morții subite legate de exercițiu fizic la tinerii asimptomatici,[40,890] ipoteza care stă la bază fiind destinderea ventriculului care duce la desprinderea miocitelor cu inflamație ulterioară și înlocuirea fibro-grasoasă a miocardului ventricular. Aritmii fatale pot apărea în timpul procesului inflamator sau din cauza cicatricilor miocardice. În plus, există date care sugerează că exercițiile de mare intensitate sunt asociate cu accelerarea fenotipului bolii la indivizii cu cardiomiopatie aritmogenă (ARVC), inclusiv cei care sunt genotip pozitiv/fenotip negativ, și în special cei cu variante PKP2.[181,1110-1114]În plus, s-a demonstrat că restricționarea exercițiului fizic îmbunătățește rezultatele clinice la pacienții cu ARVC.[40,1111,1115-1117] Pe baza acestor date, Grupul de Lucru recomandă evitarea exercițiilor intensive sau a sporturilor competitive la indivizii cu ARVC ca parte a unui proces de luare a deciziilor de comun. Evidențele privind impactul exercițiului în cazul indivizilor genotip pozitiv/fenotip negativ sunt mai limitate. În aceste cazuri, Grupul de Lucru recomandă o abordare precaută în contextul luării deciziilor in comun atunci când se pune problema participării la sporturi competitive. Activitatea fizică ușoară până la moderată până la maximum 150 de minute pe săptămână este considerată sigură și este recomandată la indivizii cu fenotip negativ.[1118]

8.1.5. Recomandările privind exercițiile în cardiomiopatia dilatativă și cardiomiopatia non-dilatativă de ventricul stâng.

Există dovezi că exercițiile fizice moderate la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă (CMD) tratați optim îmbunătățesc ca-

pacitatea funcțională, funcția ventriculară și calitatea vieții;[1119] cu toate acestea, exercițiile de mare intensitate și sporturile competitive pot, de asemenea, declanșa aritmii fatale în CMD și cardiomiopatia nondilatativă de ventricul stâng (CNDVS).[1093,1120-1122]

În general, persoanele simptomatice cu CMD și CNDVS ar trebui să se abțină de la majoritatea sporturilor competitive și de agrement, sau de la exercițiile recreative de intensitate moderată sau ridicată. Un grup select de persoane asimptomatice cu CMD și CNDVS care au disfuncție ventriculară ușoară, fără aritmii induse de efort sau fibroză miocardică semnificativă pot participa la majoritatea sporturilor competitive.

Deși evoluția naturală a majorității variantelor patogene capabile să cauzeze CMD și CNDVS este necunoscută, ar fi rezonabil să se permită exercițiile intense și sporturile competitive pentru majoritatea indivizilor cu variante patogene și absența caracteristicilor evidente ale CMD sau CNDVS. Cu toate acestea, ar trebui acordată o atenție deosebită pacienților cu variante patogene în gene asociate cu un risc crescut de aritmii fatale, cum ar fi variantele de lamina A/C[181,1123] sau TMEM43, pentru care există dovezi că exercițiile fizice pot avea un efect advers asupra funcției cardiace și a riscului de aritmii potențial letale. Impactul exercițiilor de intensitate mare la pacienții cu variante patogene în alte gene cu risc ridicat, cum ar fi variantele de filamină C[1112] care prezintă fenotipuri de CMD sau CNDVS, nu este pe deplin înțeles; cu toate acestea, extrapolând înțelegerea noastră în ceea ce privește efectul exercițiul fizic asupra unor fenotipuri ARVC și CMD este necesară o abordare precaută.

Recomandări Tabel 31 - Recomandări legate de exercițiul fizic la pacienții cu cardiomiopatie

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Toate tipurile de cardiomiopatie		
Se recomandă exerciții regulate de intensitate scăzută până la moderată pentru toate persoanele cu cardiomiopatie, capabile de exercițiu fizic.	I	C
Se recomandă la toți pacienții cu cardiomiopatie o evaluare individualizată a riscului înainte de a recomanda exercițiu fizic.	I	C
CMH		
Exercițiile de mare intensitate și sporturile competitive ar trebui luate în considerare la persoanele genotip pozitiv/fenotip negativ care doresc să facă acest lucru.[1124]	IIa	C
Exercițiile de mare intensitate și sporturile competitive pot fi luate în considerare la indivizii asimptomatici cu risc scăzut și cu cardiomiopatie hipertrofică cu afectare ușoară, în absența obstrucției tractului de ejecție a ventriculului stâng în repaus sau induse de efort și a aritmiilor ventriculare complexe induse de exerciții.[1107,1113,1125,1126]	IIb	B
Exercițiile de mare intensitate, inclusiv sporturile competitive, nu sunt recomandate la persoanele cu risc crescut și la persoanele cu obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng și aritmii ventriculare complexe induse de efort.	III	C
ARVC		
Evitarea exercițiilor de mare intensitate, inclusiv a sporturilor competitive, poate fi luată în considerare la persoanele genotip pozitiv/fenotip negativ în familii cu ARVC.[1111,1116,1117]	IIb	C
Exercițiile de intensitate moderată și/sau mare, inclusiv sporturile competitive, nu sunt recomandate la indivizii cu ARVC.[181,1111-1114]	III	B
CMD și CNDVS		
Exercițiile fizice de intensitate moderată și ridicată ar trebui luate în considerare la persoanele care sunt pozitive pentru genotip și negative pentru fenotip (cu excepția variantelor patogene pentru genele LMNA și TMEM43) și doresc să facă acest lucru.[1123]	IIa	C
Exercițiile fizice de mare intensitate și sporturile competitive pot fi luate în considerare pentru un grup atent selectat de persoane asimptomatice și tratate optim, cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng ≥50%, în absența aritmiilor complexe induse de efort.	IIb	C
Exercițiile fizice de intensitate moderată pot fi luate în considerare la persoanele asimptomatice și tratate optim, cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng între 40 și 49%, în absența aritmiilor complexe induse de efort.	IIb	C
Exercițiile fizice de mare intensitate, inclusiv sporturile competitive, nu sunt recomandate la persoanele simptomatice, cele cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng ≤40%, aritmii induse de efort sau variante patogene în genele LMNA sau TMEM43	III	C

ARVC – Displazia aritmogenă de ventricul drept; CMD- Cardiomiopatia dilatativă; CMH - Cardiomiopatia hipertrofică; LMNA - Lamină A/C; CNDVS – Cardiomiopatia nondilatativă de ventricul stâng; TMEM43 - Proteina transmembranară 43.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.
[c]Consultați Secțiunea 7.1.5 pentru evaluarea riscului în CMH.

8.2. Aspecte legate de reproducere

Sarcina și perioada post-partum constituie perioade de creștere a riscului de complicații cardiovasculare la femeile cu cardiomiopatie.[1127-1130] Cardiomiopatia poate fi de asemenea diagnosticată pentru prima dată în timpul sarcinii sau poate apărea în timpul sarcinii ca PPCM (cardiomiopatie peripartum).[1131]

Riscul asociat sarcinii la o pacientă cu cardiomiopatie este estimat folosind clasificarea modificată a Organizației Mondiale a Sănătății (mWHO).[1130] Sarcina este contraindicată la femeile cu clasa IV WHO, inclusiv pacientele cu fracția de ejecție <30% sau clasa NYHA III-IV sau cele cu PPCM anterioare cu persistența afectării funcției ventriculului stâng.

8.2.1. Contracepția, fertilizarea in vitro și tratamentul hormonal

Consilierea privind contracepția sigură și eficientă este indicat la toate femeile de vârstă fertilă. Contraceptivele care conțin etinilestradiol au cel mai mare risc de tromboză[1132] și nu sunt recomandate la femeile cu un risc mare de boală trombembolică. Contraceptivele pe bază de progesteron sunt o alternativă, deoarece au un efect redus sau inexistent asupra factorilor de coagulare, tensiunii arteriale și nivelurilor de lipide. Contraceptivele reversibile cu acțiune îndelungată cum ar fi implanturile pe bază de levonorgestrel sau dispozitivele intrauterine sunt cele mai sigure și eficiente contraceptive și au puține efecte secundare care afectează persoanele cu cardiomiopatie.

Fertilizarea în vitro adaugă riscuri pe lângă cele ale sarcinii în sine; superovulația este pro-trombotică și poate fi complicată de sindromul de hiperstimulare ovariană, cu modificări marcate ale statusului volemic și un risc și mai mare de tromboză. Stimularea hormonală ar trebui cântărită cu atenție la femeile încadrate în clasa III WHO (VT sau HCM) sau care sunt sub tratament anticoagulant.

8.2.2. Managementul sarcinii

8.2.2.1 Pre-sarcină

Pacienții cunoscuți cu cardiomiopatie și cei cu risc de a dezvolta cardiomiopatie ar trebui să primească consiliere preconcepțională de către o echipă multidisciplinară: echipa de cardiologie specializată **în** sarcină. Riscul individual al femeii în timpul sarcinii ar trebui discutat folosind clasificarea WHO, în plus față de discuția despre probabilitatea transmiterii bolii la descendenți și modul de reducere a riscului transgenerațional de transmitere a patologiei. Pentru estimarea riscului individual, ar trebui efectuat o electrocardiograma, o ecocardiografie și un test de efort. Mai multe aspecte trebuie discutate cu pacienta, inclusiv prognosticul pe termen lung, terapia medicamentoasă, riscul matern estimat și rezultatul, precum și planurile pentru procesul de îngrijire din timpul sarcinii și naștere.

8.2.2.2. Sarcina

La femeile cu clasa mWHO II-III, III și IV (inclusiv femeile cu CMH, tahicardii ventriculare și FE <35%), managementul în timpul sarcinii și în jurul nașterii ar trebui să fie efectuat într-un centru specializat de către o echipă multidisciplinară: echipa de cardiologie specializată pe sarcină, inclusiv cardiologi cu expertiză în cardiomiopatii și aritmii, obstetricieni și anestezişti. În funcție de caz, alți specialiști pot fi incluși (genetician, chirurg cardiovascular, cardiolog pediatric, specialist în medicina fetală, neonatolog, etc.). Un plan de naștere ar trebui realizat care să includă detalii despre inducție, managementul travaliului și nașterii, și supravegherea post-partum.

8.2.2.3. Momentul și metoda de naștere

Momentul și metoda de naștere ar trebui personalizate în funcție de tipul de cardiomiopatie, funcția ventriculară, clasa NYHA, riscul aritmic și riscul trombembolic. Nașterea pe cale vaginală este asociată cu mai puțină pierdere de sânge și un risc mai scăzut de infecție, tromboză venoasă și embolie decât cezariana și ar trebui recomandată pentru majoritatea femeilor. Cezariana ar trebui luată în considerare pentru indicații obstetrice, pacienții cu obstrucție severă a tractului de ejecție a ventriculului stâng, sau în cazuri de insuficiență cardiacă acută/refractară severă, sau în cazuri cu un risc ridicat de aritmii amenințătoare și pentru pacienții care se prezintă în travaliu sub tratament anticoagulant oral.[1130] În timpul nașterii, pacienții cu cardiomiopatie ar trebui monitorizați circulator și cardiac in mod individualizat.

8.2.2.4. Perioada postpartum

Perioada postpartum este asociată cu schimbări hemodinamice semnificative și modificări ale statusului volemic, în special în primele 24-48 de ore după naștere, care pot precipita insuficiența cardiacă. Astfel, monitorizarea hemodinamică ar trebui să fie continuată pentru cel puțin 24-48 de ore la pacienții cu risc. Cele mai multe medicamente pătrund în lapte matern și ar putea, astfel, contraindica alăptarea (*consultați Secțiunea 8.2.2.5).*

8.2.2.5. Tratament farmacologic: aspecte generale

Tratamentul medicamentos la femeile însărcinate ar trebui să fie la fel ca la pacientele care nu sunt gravide, cu evitarea medicamentelor contraindicate în sarcină, cum ar fi IECA, ARA și inhibitorii de renină.[1130] Primul trimestru este asociat cu cel mai mare risc teratogen. Se recomandă începerea terapiei farmacologice în sarcină cât mai târziu posibil și la cea mai mică doză eficace. Expunerea mai târzie la medicamente în sarcină poate avea efecte adverse asupra creșterii și dezvoltării fetale. Se recomandă verificarea datelor despre medicament și siguranța acestuia înainte de introducerea unui nou medicament în sarcină; consultați *Tabelul 7 din Ghidurile ESC 2018 pentru managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii*.[1130] Din această listă, antiaritmicele pot fi rezumate astfel:

- Bine tolerate: sotalol, verapamil per os
- În timp ce beneficiile și riscurile ar trebui evaluate la fiecare caz, administrarea următoarelor medicamente poate fi adesea continuată dacă există o indicație clară pentru utilizarea lor în timpul sarcinii: bisoprolol, carvedilol, digoxină, diltiazem (cu posibile efecte teratogene), disopiramidă (contracții uterine), flecainidă, lidocaină, metoprolol, nadolol, propranolol, verapamil, chinidină.
- Date insuficiente: ivabradina, mexiletină, propafenonă, vernakalant
- Contraindicate: amiodaronă, atenolol, dronedaronă, IECA-uri, ARA, inhibitori de renină și spironolactonă.[1130]

Tratamentul cu beta-blocante în cardiomiopatii ar trebui să fie menținut pe timpul sarcinii, cu monitorizarea atentă a creșterii fetale. După naștere, se recomandă monitorizarea ritmului cardiac al nou-născutului timp de 48 de ore. Utilizarea beta-blocantelor și a anticoagulantelor în timpul sarcinii este descrisă în *Ghidurile ESC 2018 pentru managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii.*[1130]

Utilizarea antagoniștilor de vitamina K (VKA) în primul trimestru duce la modificări embriologice (defecte ale membrelor, hipoplazie nazală) în 0,6–10% din cazuri.[1133,1134] Comparativ, heparina nefracționată (HNF) și heparina cu greutate moleculară mică (LMWH) nu traversează placenta; prin urmare, înlocuirea VKA cu HNF sau LMWH în săptămânile 6–12 elimină aproape complet riscul de anomalii embrionare. Acest risc este, de asemenea, dependent de doză (0,45–0,9% cu warfarină în doză mică). Nașterea pe cale vaginală în timp ce gravida este sub tratament cu VKA-uri este contraindicată din cauza riscului de sângerare intracraniană fetală. Complicațiile hemoragice pot surveni la gravida indiferent de schema de tratament, dar incidența este mai mică cu VKA-uri decât cu LMWH/HNF pe tot parcursul sarcinii.[1130]

VKA-urile ar trebui continuate până la sfârșitul sarcinii. Continuarea VKA-urilor pe toată durata sarcinii ar trebui să fie luată în considerare atunci când doza este mică (consultați *Tabelul 7 din Ghidurile ESC 2018 pentru managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii[1130]).* Valoarea INR-ului (international normalized ratio) țintă ar trebui aleasă conform ghidurilor actuale, cu monitorizare a INR-ului săptămânal sau la fiecare 2 săptămâni. Monitorizarea proprie a INR-ului la pacienții capabili este recomandată. Alternativ, în funcție de indicație, se poate lua în considerare o trecere la LMWH în săptămânile 6–12 sub strictă monitorizare la pacienții ce necesită doze mici de VKA. Atunci când este necesară o doză mai mare de VKA-uri, trebuie luată în considerare întreruperea VKA-urilor între săptămânile 6 și 12 de sarcină și înlocuirea acestora fie cu administrarea intravenoasă de HNF, fie cu LMWH de două ori pe zi, cu ajustarea dozei în funcție de nivelul de anti-Xa (pentru LMWH).

În cazul nașterii la femeile sub tratament anticoagulant

(exceptând situația pacientelor cu valve mecanice) planificate pentru cezariană, doza terapeutică de LMWH poate fi omisă timp de 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală. Dacă nașterea trebuie efectuată mai devreme, activitatea anti-Xa poate ghida momentul intervenției.

Terapia antiaritmică în timpul sarcinii, exceptând medicamentele. Implantarea unui ICD și ablația cu cateter, ar trebui să fie luate în considerare ideal înaintea sarcinii la pacienții cu un risc ridicat de aritmii ventriculare pentru a evita implantările și intervențiile pe durata sarcinii.[1135] Dacă este indicat un ICD în timpul sarcinii, implantarea ICD-ului ar trebui efectuată după 8 săptămâni de gestație, cu protecție împotriva radiațiilor,[1136] iar indicația ar trebui atent cântărită ținând cont de experiența limitată disponibilă. La pacientele însărcinate cu ICD preexistent, se recomandă interogarea de rutină a ICD-ului și consiliere înainte de naștere.

8.2.2.6. Particularități în funcție de cardiomiopatie

Majoritatea femeilor cu CMH tolerează bine sarcina.[1137] Complicațiile în timpul sarcinii apar cel mai des la femeile care au simptome, aritmii sau funcție ventriculară stângă afectată înainte de sarcină. Gradienții din tractul de ejecție al ventriculului stâng pot crește ușor în timpul sarcinii, iar o valoare ridicata a gradienților înainte de sarcină este asociata cu mai multe complicații.[1137] Femeile ar trebui evaluate în funcție de clasa de risc WHO, trimestrial pentru pacienții cu risc scăzut (clasa II) și lunar sau la două luni pentru pacienții cu risc mai mare (clasa III). Anticoagularea terapeutică cu LMWH sau VKA-uri în funcție de vârsta sarcinii este recomandată pentru pacienții cu fibrilație atrială. Cardioversia în timpul sarcinii ar trebui luată în considerare la gravidele cu fibrilație atrială persistentă prost tolerată. Hipovolemia este prost tolerată. Cezariana ar trebui luată în considerare la pacienții cu obstrucție severă a tractului de ejecție al ventriculului stâng, în caz de naștere prematură la gravidele în tratament cu anticoagulante orale și în caz de insuficiență cardiacă severă.[1130] Anestezia epidurală și spinală trebuie utilizate cu prudență, în special în caz de obstrucție severă a tractului de ejecție al ventriculului stâng, din cauza hipovolemiei potențiale, iar anestezia spinală printr-o singură injecție ar trebui evitată.

Sarcina la pacientele cu ARVC pare să fie relativ bine tolerată, așa cum arată mai multe studii, fără mortalitate excesivă și fără rezultate negative clare pe termen lung.[1138-1141] Tahicardiile ventriculare anterioare se încadrează la o clasă de risc WHO III, necesitând urmărirea la două luni sau lunar într-un centru de expertiză. Femeile cu CMD prezintă un risc de deteriorare suplimentară a funcției ventriculare stângi în timpul sarcinii. Datele sugerează că sarcina ar putea să nu fie asociată cu evoluția nefavorabilă a bolii pe termen lung sau cu supraviețuirea fără evenimente la femeile cu genotip pozitiv pentru LMNA.[1142] Factorii predictivi ai mortalității materne sunt clasa NYHA III/IV și FE<40%. Factorii de risc extrem de nefavorabili includ FE<20%, regurgitare mitrală severă, insuficiență ventriculară dreaptă, fibrilație atrială și/sau hipotensiune.[1143]

8.2.2.7. Cardiomiopatia peripartum

Studiile genetice la pacienții cu cardiomiopatie peripartum (PPCM) au relevat o similaritate genetică între PPCM și CMD. În special, s-a demonstrat o suprareprezentare a variantelor trunchiate în genele TTN, FLNC, BAG3 și DSP, cu variante trunchiate în gena TTN cel mai frecvent implicate (găsite în aproximativ 10% din pacienți).[44,45] S-a sugerat că abordările de testare genetică în PPCM ar trebui să fie aceleași ca în CMD.[45] Medicamentele utilizate pentru tratarea insuficienței cardiace în timpul sarcinii necesită considerații speciale, așa cum s-a discutat mai sus. În cazul persistenței disfuncției cardiace, tratamentul ar trebui să fie continuat. Utilizarea bromocriptinei ca terapie specifică bolii la pacienții cu PPCM, în plus față de terapia standard pentru insuficiență cardiacă, a arătat rezultate promițătoare în două studii clinice.[1144,1145]

În cazurile severe de PPCM, suportul mecanic circulator temporar (MCS) a fost utilizat cu succes și ar trebui luat în considerare la pacientele cu instabilitate hemodinamică în ciuda suportului inotrop.[1146] La pacientele cu PPCM, condițiile pentru implantările timpurii de ICD ar trebui să fie mai riguroase decât în alte situații din cauza unei rate ridicate de recuperare spontană după naștere.[1147]

Recomandări Tabel 32 - Recomandări legate de problemele reproductive la pacienții cu cardiomiopatie

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Evaluarea riscului și consilierea pre-sarcină sunt recomandate la toate femeile folosind clasificarea riscului matern mWHO.	I	C
Se recomandă consilierea privind contracepția sigură și eficientă la toate femeile de vârstă fertilă și partenerii lor.	I	C
Se recomandă consilierea privind riscul de moștenire a bolii pentru toți bărbații și femeile înainte de concepție.	I	C
Nașterea pe cale vaginală este recomandată pentru majoritatea femeilor cu cardiomiopatie, cu excepția cazului în care există indicații obstetricale pentru cezariană, insuficiență cardiacă severă (FE<30% sau clasa NYHA III–IV), sau obstrucții severe ale tractului de ejecție, sau în cazul femeilor care prezintă travaliu sub tratament anticoagulant oral.	I	C
Se recomandă ca tratamentul să fie revizuit cu atenție pentru siguranță înainte de sarcină și ajustat în funcție de toleranța în sarcină.	I	C
Se recomandă anticoagularea terapeutică cu LMWH sau VKA-uri în funcție de vârsta sarcinii la pacienții cu fibrilație atrială.	I	C
Continuarea tratamentului cu beta-blocante în timpul sarcinii ar trebui luat în considerare la femeile cu cardiomiopatie, cu monitorizare atentă a creșterii fetale și a stării nou-născutului, dacă beneficiile depășesc riscurile.	IIa	C
Consilierea și testarea genetică ar trebui luate în considerare la pacienții cu cardiomiopatie peripartum.	IIa	C

AF, fibrilație atrială; FE, fracția de ejecție; LMWH, heparină cu greutate moleculară mică; mWHO, Organizația Mondială a Sănătății modificată; NYHA, Asociația de Cardiologie New York; VKA, antagonist de vitamina K

[a]Clasa de recomandare.

[b]Nivelul de evidență.

8.3. Recomandări pentru chirurgia non-cardiacă

Cardiomiopatiile, în general, sunt asociate cu o incidență perioperatorie crescută a insuficienței cardiace și a aritmiilor, cu toate că trebuie să se ia în considerare variabilitatea semnificativă în expresia fenotipică a cardiomiopatiilor. Se acordă o atenție specială statusului clinic, FEVS, supraîncărcării de volum și nivelurilor crescute de peptide natriuretice. În perioada postoperatorie a chirurgiei non-cardiace (NCS), fluidele administrate în timpul operației pot fi mo-

bilizate, determinând hipervolemie și congestie pulmonară. Prin urmare, este esențială o atenție sporită la echilibrul hidric.[1148,1149] Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă merită o atenție specială datorită fiziopatologiei sale particulare, cu vigilență intraoperatorie adecvată, evitând factorii și medicamentele care pot crește gradul de obstrucție din tractul de ejecție și administrând tratament farmacologic și fluide intravenos, dacă este necesar *(vezi date suplimentare online, Tabelul S7)*.[1150,1151]

Concentrațiile de peptide natriuretice sunt biomarkeri plasmatici cantitativi sugestivi pentru prezența și severitatea stresului hemodinamic asupra cordului și a insuficienței cardiace, iar concentrațiile crescute de NT-proBNP pot facilita detectarea insuficienței cardiace, monitorizarea atentă intraoperatorie și inițierea sau optimizarea terapiei pentru insuficiența cardiacă după intervenția chirurgicală.[1152] În plus, în cazul pacienților cu cardiomiopatie, valorile crescute de NT-proBNP sunt indicatori puternici ai prognosticului pe termen lung.[1153-1156]

Pacienții cu un membru al familiei de gradul întâi cu o cardiomiopatie genetică ar trebui evaluați printr-un ECG și o examinare ecocardiografică pentru a exclude prezența bolii, indiferent de vârstă *(vezi Secțiunea 6.11)*. Nu există date specifice privind riscurile NCS la membrii familiei cu fenotip negativ; totuși, aceștia sunt expuși riscului de a dezvolta boala, care poate fi subclinică la momentul NCS.[1157] Datele despre copiii cu HCM care sunt supuși anesteziei generale pentru proceduri cardiace și non-cardiace arată că, într-un centru de expertiza cu implicare multidisciplinară, morbiditatea și mortalitatea perioperatorie sunt extrem de scăzute.[1158]

Recomandări Tabel 33 - Recomandări privind chirurgia non-cardiacă la pacienții cu cardiomiopatie

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Monitorizarea ECG perioperatorie este recomandată pentru toți pacienții cu cardiomiopatie care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale.	I	C
La pacienții cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă suspectată sau cunoscută programați pentru o intervenție chirurgicală non-cardiacă de risc intermediar sau ridicat, se recomandă reevaluarea funcției ventriculului stâng prin examinare ecocardiografică (evaluarea LVOTO la pacienții cu CMH) și măsurarea nivelurilor de NT-proBNP/BNP, cu excepția cazului în care acestea au fost efectuate recent.[1151,1153-1156,1158-1165]	I	B
Se recomandă ca pacienții cu cardiomiopatie care prezintă genotipuri cu risc ridicat sau factori predispozanți pentru aritmii sau complicații ale insuficienței cardiace sau obstrucție severa la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng să fie trimiși pentru investigații suplimentare într-o unitate specializată pe cardiomiopatii înainte de a fi supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace elective.	I	C
La pacienții cu vârsta sub 65 de ani care au un membru al familiei de gradul întâi cu o cardiomiopatie, se recomandă efectuarea unui ECG și a unei ecocardiografii transtoracice înainte de o intervenție chirurgicală non-cardiacă, indiferent de simptome.	I	C

ECG - electrocardiogramă; HCM - cardiomiopatie hipertrofică; HF - insuficiență cardiacă; LV - ventricul stâng; LVOTO - obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng; NCS - intervenție chirurgicală non-cardiacă; NT-proBNP - peptid natriuretic cerebral N-terminal; TTE - ecocardiografie transtoracică.
[a]Clasa de recomandare
[b]Nivelul de evidență.

9. Cerințe pentru unitățile specializate în cardiomiopatii

Pe măsură ce testele genomice și informarea sunt incluse în strategiile de diagnostic și management de rutină al cardiomiopatiilor, precum și în estimarea riscului de boală, cardiologii trebuie să se familiarizeze cu principiile generale care stau la baza interpretării rezultatelor testelor și să poată comunica pacienților implicațiile acestora. Ei trebuie, de asemenea, să poată lua decizii în cunoștință de cauză în funcție de ce teste sunt potrivite pentru pacienți și situații clinice diferite. Riscul de moarte subită cardiacă și posibilitatea ca membrii familiei să moștenească afecțiunea fac expertiza multidisciplinară, aici incluzând consilierea genetică, asistența psihologică și asociațiile de sprijin pentru pacienți, un aspect esențial al îngrijirii.[1166] Prin urmare, există o nevoie tot mai mare ca clinicienii să-și dezvolte înțelegerea principiilor de bază ale geneticii clinice și manifestările clinice diverse ale afecțiunilor genetice individuale.[54,964,1166,1167]

Cardiomiopatiile au o prezentare clinică extrem de heterogenă și o evoluție uneori dificil de prezis. Fenotipul bolii poate fi rezultatul unor diverși factori dobândiți sau al unui fond genetic. Pot coexista fenotipuri mixte sau două afecțiuni la același pacient sau în cadrul unei familii. Diagnosticul genetic ridică probleme logistice și etice frecvente în realizarea sa, precum și în interpretarea și comunicarea rezultatelor.[1166] Algoritmul de diagnostic, managementul simptomelor și stratificarea riscului necesită adesea o evaluare complexă a pacientului și a familiei lor, cu participarea echipelor multidisciplinare. Pe de altă parte, procedurile intervenționale (ablația septală, miectomiile, etc.) necesită o expertiză pe care o pot atinge doar centrele care tratează mulți pacienți. Specializarea în acest domeniu necesită, de asemenea, actualizări permanente pentru a caracteriza cu exactitate prognosticul bolii, pentru a asigura alegerea celei mai bune opțiuni terapeutice pentru fiecare caz în parte și pentru a garanta punerea în aplicare a acestei alegeri de către o echipă cu experiență în domeniu.

Aceste particularități presupun faptul că gestionarea adecvată a acestor boli necesită instrumente specifice, experiență vastă și o abordare multidisciplinară care sunt dificil de realizat.

Unitatea de cardiomiopatie este de obicei integrată într-o unitate generală de cardiogenetică (sau condiții cardiace moștenite), în care sunt coordonați și alți profesioniști implicați în afecțiuni cardiace și vasculare ereditare, cum ar fi canalopatiile, aortopatiile genetice, dislipidemiile familiale și multe alte boli metabolice și sindroame genetice cu implicare cardiacă. Ele reprezintă un model de organizare menit să ofere evaluare cardiovasculară și genetică complexă și management personalizat în cazul pacienților cu boli cardiovasculare moștenite. Clinicile specializate multidisciplinare au fost mult timp susținute ca fiind modelul ideal pentru managementul pacienților și familiilor cu afecțiuni cardiace moștenite.[4,53,559,1166] Un astfel de model de îngrijire susține îngrijirea holistică a pacienților și a membrilor lor de familie aflați la risc, adoptând o abordare centrată pe pacient și punând preț pe rezultatele clinice, genetice și psihosociale. Beneficiul unei clinici specializate pentru managementul HCM a fost raportat anterior, cu pacienții care au arătat o mai bună adaptare și mai puține îngrijorări față de cei care nu au fost tratați în astfel de clinici.[53,224] Pe lângă expertiza în domeniul afecțiunilor cardiace moștenite, prezența unei echipe multidisciplinare, accesul la resurse tehnice adecvate, participarea la proiecte de cercetare de-

dicate, disponibilitatea consilierii genetice și a screening-ului familial reprezintă toate condiții prealabile pentru organizarea unei clinici de cardiogenetică. Capacitatea de a asigura educație și pregătire pentru profesioniștii din domeniul medical și colaborarea cu asociațiile de pacienți este de o importanță deosebită.

Datele suplimentare online, Tabelul S8 sintetizează cerințele, abilitățile și recomandările pentru educația/formarea profesională necesare pentru o clinică de cardiogenetică, așa cum sunt propuse de asociațiile internaționale de experți.

10. Viața pacienților cu cardiomiopatie: sfaturi pentru pacienți

Majoritatea persoanelor cu cardiomiopatie duc vieți normale și productive, dar un mic număr experimentează simptome semnificative și sunt la risc de complicații aferente bolii. Indiferent de severitatea bolii, este important ca pacienții să primească sprijin și sfaturi precise din partea specialiștilor în cardiomiopatie și a altor profesioniști din domeniul sănătății și să fie încurajați să înțeleagă și să gestioneze boala singuri (vezi *datele suplimentare online, Tabelul S9,* pentru o descriere a procesului de educare a pacientului).

Tabel 24 - Recomandări generale privind activitatea zilnică pentru pacienții cu cardiomiopatii

Subiect	Recomandări generale
Exercițiu fizic	• A se consulta secțiunea anterioară privind recomandările de exerciții fizice.
Dieta, consumul de alcool și greutatea	• Pacienții ar trebui încurajați să mențină indicele de masă corporală recomandat. • Evitați deshidratarea, consumul excesiv de alcool și consumul de droguri.
Fumatul	• Nu există date care să arate o interacțiune între consumul de tutun și cardiomiopatie, dar pacienților ar trebui sa le fie furnizate sfaturi generale privind riscurile asociate fumatului pentru sănătate, inclusiv efectele proaritmice și proinflamatorii și, atunci când sunt disponibile, informații despre renunțarea la fumat.[1168-1171]
Aspecte legate de reporducere	• Pacienților ar trebui sa li se ofere oportunitatea de a discuta preocupările lor legate de problemele reproductive. Anxietatea și depresia după aflarea diagnosticului sunt frecvente, iar unii pacienți pot exprima vinovăție sau teamă cu privire la diagnosticul lor genetic și la riscul de transmitere la urmași.
Activitatea sexuală	• Pacienților ar trebui sa li se ofere consiliere cu privire la potențialul efect al medicamentelor asupra performanței sexuale. • Majoritatea persoanelor cu cardiomiopatie vor putea să desfășoare activitate sexuală normală. Ar trebui să li se ofere sfaturi personalizate referitoare la siguranța acestei activități și la posibilul impact al activității sexuale asupra riscului de progresie a bolii, aritmiilor ventriculare și/sau șocurilor de la defibrilatorul cardiac implantabil.
Tratamentul medicamentos	• Pacienții ar trebui să primească informații despre medicamentele lor, inclusiv despre posibilele efecte secundare și teratogene, precum și despre interacțiunile cu medicamentele prescrise, medicamentele disponibile fără prescripție medicală și alte terapii complementare.
Vaccinarea	• În absența contraindicațiilor, pacienților li se recomandă să facă vaccinurile recomandate în mod regulat (de exemplu, vaccinarea anuală împotriva gripei și vaccinarea împotriva SARS-CoV-2)
Șofatul	• Majoritatea pacienților ar trebui să aibă dreptul de a obține un permis de conducere obișnuit și pot continua să conducă cu excepția cazului în care experimentează simptome de distragere a atenției sau de invalidare. • Recomandările privind permisele de conducere pentru vehiculele de mare tonaj sau care transportă pasageri ar trebui să fie conforme cu legislația locală. • Pentru mai multe informații privind șofatul cu defibrilator cardiac implantabil, consultați normele locale.
Profesia	• Majoritatea persoanelor cu cardiomiopatie vor fi capabili să-și sarcinile obișnuite de la locul de muncă. Implicațiile locurilor de muncă ce presupun mult lucru manual și implică activități obositoare ar trebui să fie discutate cu un specialist. • Pentru unele profesii, cum ar fi piloți, personal militar și personal din serviciile de urgență, există reguli stricte sau recomandări privind eligibilitatea. • Implicațiile sociale și financiare ale diagnosticului de cardiomiopatie ar trebui incluse în consilierea rudelor înainte de screening-ul clinic sau genetic.
Vacanțe și asigurări de călătorie	• Majoritatea pacienților asimptomatici sau ușor simptomatici pot călători cu avionul în siguranță. Pentru mai multe informații despre zborurile cu DAI, consultați „Capacitatea de zbura a pasagerilor cu boli cardiovasculare”.[1172] • Companiile de asigurări pot percepe tarife mai mari pentru asigurările de călătorie. În unele țări, organizațiile de sprijin pentru pacienți pot oferi sfaturi despre obținerea unei asigurări rezonabile.
Asigurare de viață	• Diagnosticul de cardiomiopatie poate duce la dificultăți în obținerea asigurărilor de viață sau a creditelor ipotecare. Pacienților li se va oferi consiliere cu privire la normele care se aplică în diferite țări la momentul diagnosticului.
Sarcina și nașterea copilului	A se vedea secțiunea 8.2.
Educație/ școlarizare	• Profesorii și alte persoane care au grijă de copii ar trebui să primească sfaturi și informații relevante în scris privind îngrijirea copiilor cu cardiomiopatie. • În absența simptomelor și factorilor de risc, copiilor ar trebui să li se permită să efectueze activități fizice aerobe de nivel scăzut până la moderat, conform sfaturilor date de cardiologul pediatric. Sfaturile privind exercițiile de mare intensitate la copii ar trebui să fie ghidate de fenotipul de cardiomiopatie și de prezența simptomelor și a factorilor de risc într-un cadru specializat de cardiomiopatie pediatrică. • Trebuie să se asigure îngrijire pentru copiii cu dificultăți de învățare și alte nevoi speciale. • Părinții, profesorii și personalul din bazele sportive ar trebui să fie instruiți în resuscitarea cardio-pulmonară (CPR) și în utilizarea defibrilatoarelor externe automate (AED).

AED - defibrilator extern automat; CPR - resuscitare cardio-pulmonară; ICD - defibrilator cardiac implantabil; SARS-CoV-2 - coronavirusul sindromului respirator acut sever 2.

Tabelul 24 sintetizează câteva dintre aspectele cheie care ar trebui discutate cu pacienții, rudele și aparținătorii. Atunci când este cazul (de exemplu, atunci când se ia în considerare o sarcină, a se *vedea secțiunea 8.2*), pacienții ar trebui să fie îndrumați către alte servicii specializate.

11. Diferențele dintre sexe în cardiomiopatii

Diferențele de gen în ceea ce privește expresia fenotipică și rezultatele sunt bine documentate în medicina cardiovasculară. Deosebirile între femei și bărbați în ceea ce privește prezentarea clinică, progresia și rezultatele în cardiomiopatii pot fi atribuite diferențelor genetice și hormonale, dar și variațiilor în management, accesului la serviciile medicale sau răspunsul la terapii specifice.[546,1173] Eliminarea acestor variații în îngrijirea cardiomiopatiilor reprezintă o mare nevoie, încă neîndeplinită.

Cardiomiopatiile sunt în mod tipic moștenite ca trăsătură autozomal dominantă. Prin urmare, prevalența ar fi de așteptat să fie egală între sexe. Femeile sunt în mod constant mai puțin reprezentate decât bărbații în studiile clinice privind diferitele cardiomiopatii (30-40%). În pofida acestui fapt, diferența poate fi explicată de o diferență în interacțiunea cu unitățile sanitare sau de criteriile de diagnostic bazate pe măsurători neajustate ale imaginilor cardiace; datele provenite din pedigree-uri mari par să susțină ipoteza că există o întârziere reală în ceea ce privește vârsta de exprimare fenotipică la purtătoarele de sex feminin (cel puțin pentru CMH).[178,1174-1176]

Femeile cu CMH sunt diagnosticate mai târziu decât bărbații (cu 8-13 ani mai târziu), au o afectare mai severă, au mai des obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng, prezintă simptome mai severe la prezentarea inițială și dezvoltă mai frecvent insuficiență cardiacă avansată în timpul urmăririi.[1177,1178] Femeile cu forma obstructivă de cardiomiopatie hipertrofică și cele care au indicație pentru proceduri invazive sunt adesea mai în vârstă și mai simptomatice decât bărbații.[1179-1181] Femeile și bărbații care efectuează ablație septală cu alcool par să obțină beneficii similare în ceea ce privește supraviețuirea.[705,1181] Mortalitatea legată de cardiomiopatie s-a dovedit a fi crescută la femeile de vârstă mijlocie cu CMH comparativ cu bărbații și populația generală; acest lucru se datorează unei rate mai mari de deces din cauza insuficienței cardiace. Nu s-a demonstrat nicio diferență între sexe în ceea ce privește moartea subită cardiacă în CMH.[1182,1183]

Femeile cu CMD pot avea un răspuns mai bun la terapie și par să aibă o evoluție clinică mai favorabilă decât bărbații.[186,1184] Sexul masculin a fost raportat în mod constant ca fiind asociat cu o rată crescută de moarte subită cardiacă în CMD (cohorte generale și serii de genotipuri particulare),[186,541,872,878,1185-1187] și de asemenea cu decesul datorat insuficienței cardiace sau transplantului în cohortele generale de CMD.[1188,1189]

Sexul masculin și activitatea sportivă au fost identificate ca variabile asociate cu o penetrare fenotipică mai timpurie și o expresie a bolii mai severă la purtătorii de gene, și sunt predictori independenți ai evenimentelor aritmice ventriculare maligne în ARVC.[522,950,1190-1195] Așa cum se întâmplă și în CMH, femeile cu ARVC pot avea un risc crescut de a dezvolta insuficiență cardiacă.[1193]

Rapoartele privind diferențele de gen în CM familial sau genetic sunt limitate.[331,546] Comparativ cu alte tipuri de cardiomiopatii, femeile par a fi reprezentate în mod egal cu bărbații în serii de cazuri de CMR.[331]

12. Comorbidități și factori de risc cardiovascular în cardiomiopatii

12.1. Factorii de risc cardiovascular

Penetranța bolii la purtătorii genetici de variante asociate cu cardiomiopatia este incompletă. Interacțiunile genă-mediu pot explica o parte din heterogenitatea expresiei fenotipice a tuturor fenotipurilor de cardiomiopatie, deși datele publicate se concentrează în principal pe CMH, CMD și ARVC.

12.2. Cardiomiopatia dilatativă

Fenotipul dilatativ este favorizat la persoanele cu predispoziție genetică în prezența unor factori declanșatori, precum inflamația, infecția, injurii toxice cauzate de alcool sau droguri și tahiaritmii.

12.3. Cardiomiopatia hipertrofică

Hipertensiunea și obezitatea au fost asociate cu penetranța și expresia fenotipică a CMH.[1196] Rezultatele din Registrul EORP Cardiomiopatie/Miocardită au arătat că pacienții cu CMH au avut o prevalență ridicată a factorilor de risc cardiovascular, comparabilă cu datele din populația generală.[1196] Hipertensiunea, diabetul și obezitatea au fost asociate cu o vârstă mai înaintată la prezentare, o prevalență mai scăzută a istoricului familial de CMH și de moarte subită cardiacă, mai multe simptome, cu o frecvență mai mare a fibrilației atriale și o funcție diastolică a ventriculului stâng mai afectată.[1197] Hipertensiunea și obezitatea au fost, de asemenea, asociate cu gradienți provocabili mai mari in tractul de ejecție al ventriculului stâng și hipertrofie ventriculară stângă mai mare.[1198]

12.4. Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept

Rolul activității fizice intense în expresia și evoluția bolii a fost studiat în CMH și CMD, dar impactul s-a dovedit a fi deosebit de relevant în ARVC (*Tabelul 25*). În ciuda cercetărilor de amploare, fiziopatologia ARVC este complexă și nu este bine înțeleasă. Căutarea factorilor declanșatori genetici sau de mediu, cum ar fi virusurile și răspunsul imun, nu a reușit să identifice factorii care pot face obiectul unei acțiuni. Rolul inflamației în fiziopatologie este considerat a fi cheia.[1199]

Recomandări Tabel 34 - Recomandări privind managementul factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu cardiomiopatie

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Depistarea și gestionarea factorilor de risc și a comorbidităților este recomandată ca parte integrantă a managementului pacienților cu cardiomiopatie.	I	C

[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.

Tabel 25- Modulatori ai expresiei fenotipice a cardiomiopatiilor

Afecțiune	HCM	DCM	ARVC	Manifestare
Hipertensiune	+++	++	?	Hipertrofie, dilatare, disfuncție, AF
Diabet	++	+	?	Hipertrofie, disfuncție, AF
Obezitate	++	+	?	Hipertrofie, LVOTO, AF
Toxice	-	+++	?	Dilatare, disfuncție
Sport	+	+	+++	Dilatare, disfuncție, aritmii ventriculare
Virusuri	-	++	+	Dilatare, disfuncție, aritmii ventriculare
Sarcină	-	++	-	Dilatare, disfuncție

AF, fibrilația atrială; ARVC, displazia aritmogenă a ventriculului drept; DCM, cardiomiopatia dilatativă; HCM, cardiomiopatia hipertrofică; LVOTO, obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng.
+, gradul de asociere pozitivă; −, absența unei asocieri definitive; ?, asociere necunoscută.

13. Coronavirusul (COVID-19) și cardiomiopatiile

Infecția cu SARS-CoV-2, cunoscut sub numele de COVID-19, este caracterizată de o mare variabilitate în prezentarea clinică și evoluție, cu o asociere nefavorabilă între boala cardiacă subiacentă, inclusiv insuficiența cardiacă, și mortalitatea asociată cu SARS-CoV-2.[1200-1202] Cu toate acestea, examinarea infecției cu SARS-CoV-2 în funcție de cauza subiacentă responsabilă pentru insuficiența cardiacă, în special cardiomiopatiile**,** a fost limitată.

Analizele registrelor internaționale privind cardiomiopatiile și SARS-CoV-2 din perioada pre-vaccinare au identificat mai mulți markeri ai unei evoluții nefavorabile.[1203] Istoricul anterior de insuficiență cardiacă și fenotipurile particulare (amiloidoză și CMD) au fost asociate cu admisia în unitatea de terapie intensivă și decesul, în comparație cu CMH, ARVC și populația generală. Pentru CMH, vârsta, clasa funcțională inițială, forma obstructivă și disfuncția sistolică au fost predictori independenți ai decesului.[1204]

Vaccinarea împotriva SARS-CoV-2 a fost demonstrată ca fiind sigură în studii populaționale mari, iar rapoartele privind complicațiile legate de vaccinare la pacienții cu cardiomiopatie sunt anecdotice. Având în vedere acest lucru și posibila evoluție nefavorabilă la pacienții cu cardiomiopatie care contractează COVID-19, vaccinarea este încurajată la toți pacienții cu cardiomiopatie și, în special, la cei cu semne sau simptome de insuficiență cardiacă.

14. Mesaje cheie

(1) Cardiomiopatiile sunt mai frecvente decât s-a crezut anterior și, de obicei, necesită un management care poate să difere de abordarea clasică a pacienților cu aritmii sau insuficiență cardiacă.
(2) Etiologia este fundamentală în managementul pacienților cu afecțiuni ale miocardului și descrierea atentă și sistematizată a fenotipului morfologic și funcțional reprezintă primul pas crucial în algoritmul de diagnostic.
(3) Se recomandă o abordare a nomenclaturii și diagnosticarea cardiomiopatiilor în funcție de fenotipul predominant de la prezentare.
(4) Pacienții cu cardiomiopatie se pot adresa serviciilor medicale din cauza debutului simptomatologiei (legate de insuficiența cardiacă sau aritmii), constatărilor anormale incidentale sau ca rezultat al screeningului familial după diagnosticarea unui membru al familiei.
(5) Imagistica multimodală pentru caracterizarea fenotipului cardiac (morfologia și funcția) - inclusiv caracterizarea țesutului pentru detectarea cicatricilor miocardice non-ischemice - este necesară, împreună cu un istoric personal și familial amănunțit, examen clinic, electrocardiografie și investigații de laborator.
(6) Rezultatele imagistice ar trebui întotdeauna interpretate în contextul clinic general, inclusiv rezultatele testelor genetice, decât să fie analizate izolat.
(7) Caracterizarea țesutului cu ajutorul IRM-ului este valoroasă pentru diagnostic, monitorizarea progresiei bolii și stratificarea riscului pentru fiecare dintre principalele fenotipuri ale cardiomiopatiilor.
(8) Scintigrafia osoasă cu trasori DPD/PYP/HMDP sau SPECT reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul amiloidozei cardiace ATTR.
(9) Prezența unei cicatrici ventriculare non-ischemice sau a înlocuirea miocardului cu țesut adipos la examinarea cardiacă prin IRM și/sau examenul anatomopatologic, acestea putând apărea cu sau fără dilatație ventriculară și/sau disfuncție sistolică, pot fi singurul indiciu pentru diagnosticul unei cardiomiopatii și pot avea semnificație prognostică care variază în funcție de etiologie.
(10) Scopul acestei abordări multiparametrice și sistematizate este de a ajunge la un diagnostic etiologic bazat pe fenotip, interpretând datele disponibile cu o viziune orientată spre cardiomiopatie, care combină evaluarea cardiologică cu parametrii non-cardiaci.
(11) Este necesară o abordare multidisciplinară privind îngrijirea pacienților și o tranziție corespunzătoare a îngrijirii de la serviciile de cardiomiopatie pediatrică la cele pentru adulți.
(12) Testarea genetică ar trebui să fie efectuată la pacienții cu cardiomiopatie și poate influența stratificarea riscului și managementul.
(13) Consilierea genetică, inclusiv consilierea pre- și post-testare genetică, și suportul psihologic sunt aspecte esențiale ale îngrijirii multidisciplinare a pacienților cu cardiomiopatie și a familiilor acestora.
(14) Cardiomiopatiile pediatrice fac parte, în mare, din același spectru clinic ca și cele observate la adolescenții și adulții mai în vârstă, însă cardiomiopatiile cu debut în primul an de viață sunt adesea asociate cu fenotipuri severe și o rată ridicată a morbidității și mortalității legate de insuficiența cardiacă.

(15) Exceptând primul an de viață, cauzele genetice ale cardiomiopatiilor cu debut în copilărie sunt similare cu cele la adulți.
(16) Managementul simptomelor, identificarea și prevenirea complicațiilor bolii (inclusiv moartea subită, insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral) reprezintă piatra de temelie a managementului tuturor cardiomiopatiilor.
(17) Inhibitorii miozinei cardiace (Mavacamten) ar trebui luați în considerare la pacienții cu CMH și obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng, care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicamentoase optime.
(18) Instrumentele validate de predicție a riscului de moarte subită (HCM Risk-SCD și HCM Risk-Kids) reprezintă primul pas în prevenția morții subite la pacienții cu CMH.
(19) Factori de risc adiționali pot fi utili la pacienții cu risc scăzut sau intermediar, însă nu există date solide privind impactul acestor parametri asupra estimării riscului generat de instrumentele de predicție.
(20) Tratamentul farmacologic al pacienților cu CMD nu diferă de cel recomandat în insuficiența cardiacă cronică.
(21) Riscul de moarte subită cardiacă al pacienților cu CMD **și** CNDVS variază în funcție de cauza subiacentă și de subtipul genetic.
(22) Rezultatele IRM cardiac joacă un rol important pentru pacienții cu CMD și CNDVS în vederea implantării unui ICD.
(23) La pacienții cu CM și CNDVS implantarea unui ICD ar trebui să fie luată în considerare pentru anumite forme genetice chiar dacă FEVS este >35%.
(24) Stabilirea etiologiei este importantă pentru un management personalizat la pacienții cu cardiomiopatii sindromice și metabolice (de ex. terapia de substituție enzimatică/chaperon în boala de stocare lizozomală; tafamidis în ATTRwt, etc.).
(25) Sarcina și perioada postpartum sunt asociate cu un risc cardiovascular crescut la femeile cunoscute cu cardiomiopatie.
(26) O echipă multidisciplinară trebuie să evalueze pacienta cu cardiomiopatie pentru a evalua riscul asociat unei sarcini.
(27) Terapia cu beta-blocante pentru tratamentul aritmiilor poate fi continuată pe timpul sarcinii, fiind considerată sigură; informațiile legate de siguranța utilizării unui anumit medicament în sarcină trebuie verificate înainte de inițiere.
(28) Adulții sănătoși de toate vârstele și persoanele diagnosticate cu boli cardiace ar trebui să facă exerciții fizice de intensitate moderată, însumând cel puțin 150 de minute pe săptămână.
(29) Toți pacienții cu cardiomiopatie ar trebui să beneficieze de o evaluare individualizată a riscului privind efectuarea exercițiilor fizice. Evaluarea ar trebui să se bazeze pe trei principii: (I) prevenirea aritmiilor amenințătoare de viață survenite în timpul efortului fizic; (II) gestionarea simptomelor pentru a permite activitatea sportivă; și (III) prevenirea progresiei induse de sport a patologiei aritmogene.
(30) Persoanele cu genotip pozitiv/fenotip negativ sau cu cardiomiopatie cu afectare ușoară în absența simptomelor sau a oricărui factor de risc, ar putea să practice sport de performanță. În unele grupuri de pacienți cu CMH, ARVC și CNDVS și risc înalt, exercițiile de mare intensitate și sportul de performanță ar trebui descurajate.
(31) Pacienții care au genotip cu risc ridicat sau factori de risc pentru complicații aritmice sau ale insuficienței cardiace sau cei cu obstrucție severă în tractul de ejecție al ventriculului stâng ar trebui îndrumați pentru o evaluare de specialitate înainte de a se efectua intervenții chirurgicale non-cardiace elective.
(32) Identificarea și gestionarea factorilor de risc și a comorbidităților sunt recomandate ca parte integrantă a managementului pacienților cu cardiomiopatie.

15. Lacune în ceea ce privește dovezile

Chiar dacă în ultimii ani au existat progrese majore în diagnosticul, tratamentul și genetica pacienților cu cardiomiopatie, există mai multe domenii în care încă lipsesc dovezi solide și care merită să fie abordate în viitoarele cercetări clinice.
(1) Fenotipurile cardiomiopatiilor
(2) Epidemiologia:
a) prevalența fenotipului CNDVS (la copii și adulți)
b) evaluarea sistematică a prevalenței fenotipurilor de cardiomiopatie în copilărie.
(3) Integrarea managementului pacienților:
a) Includerea telemedicinei în rețelele de cardiomiopatie
(4) Traseul pacientului:
a) Testele de laborator:
(I) Studiile privind noii biomarkeri „omic" (proteomică, metabolomică și transcriptomică) sunt necesare pentru a evalua valoarea lor potențială diagnostică si prognostică în cardiomiopatii
b) Imagistica multimodală:
(I) Tehnicile avansate de ecocardiografie, inclusiv speckle tracking, sunt promițătoare, dar nu beneficiază de o validare solidă când vine vorba de cardiomiopatii.
(II) Lipsește o metodă general acceptată și standardizată pentru cuantificarea fibrozei miocardice prin IRM.
(III) Scanările RM pot fi efectuate la pacienții cu dispozitive implantabile compatibile, dar calitatea lor este limitată de artefacte.
(IV) Electrocardiografia si imagistica optimizată cu ajutorul inteligenței artificiale s-au dovedit a fi un instrument inovator în evaluarea cardiomiopatiilor, îmbunătățind semnificativ diagnosticul si prognosticul; sunt necesare studii suplimentare pentru introducerea de rutină in practica clinică.
(V) Impactul rezonantei magnetice cardiace (IRM) în screening-ul rudelor cu genotip pozitiv si in familiile cu gene eluzive.
c) Genetica:
(I) Penetranța este slab descrisă pentru majoritatea variantelor patogene. Acest lucru este valabil atât pentru variantele depistate prin screening-ul în cascadă al rudelor unui pacient cu cardiomiopatie, cât și pentru variantele depistate în populația largă care pot efectua o secvențiere clinică pentru o altă indicație sau care pot alege să efectueze secvențierea

genomului ca test de screening.
(II) Beneficiile, prejudiciul și costurile screening-ului genelor asociate cardiomiopatiilor la persoanele fără antecedente personale sau familiale de cardiomiopatie nu sunt cunoscute.

d) Principii generale în managementul bolii:
(I) Managementul insuficienței cardiace drepte rămâne în mare parte nebazat pe dovezi.
(II) Studii pe scară largă sunt necesare pentru a ghida managementul aritmiilor ventriculare la pacienții cu cardiomiopatii genetice.
(III) Controlul optim al frecvenței cardiace și utilizarea de antiaritmice în funcție de subtipul de cardiomiopatie.
(IV) Rolul ICD-urilor la pacienții cu tahicardie ventriculară (TV) bine tolerată.
(V) Toate calculatoarele de risc sunt elaborate pe baza datelor de referință. Prin urmare, utilitatea utilizării lor la controalele de rutină ale pacienților rămâne neclară și trebuie să fie investigată.
(VI) Prognosticul la cardiomiopatiile cu debut din copilărie, altele decât HCM, rămâne empiric - este necesară o abordare multicentrică pentru a înțelege și dezvolta modele de risc pentru moartea subita cardiacă în copilărie.
(VII) Lipsa studiilor clinice controlate privind efectul ablației la pacienții cu fibrilație atrială și cardiomiopatie.
(VIII) Modelele de predicție a recurenței fibrilației atriale nu au fost validate la pacienții cu cardiomiopatie.
(IX) Lipsa studiilor clinice randomizate care să evalueze eficacitatea denervării simpatice cardiace în prevenirea recurențelor de tahicardie ventriculară/fibrilație ventriculară (TV/FIV).

e) Abordarea cardiomiopatiilor pediatrice:
(I) Lipsa studiilor randomizate sau a registrelor mari care să abordeze beneficiul terapiei medicamentoase și doza optimă la populația pediatrică.

(5) Cardiomiopatia hipertrofică:

a) Epidemiologie:
(I) Studiile de imagistică și de genotipare sugerează o prevalență de până la 1 din 200 de persoane. Cu toate acestea, studiile bazate pe registre populaționale mari (HER) sugerează un număr mult mai mic de 3-4/10 000. Studii suplimentare privind prevalența bolilor importante din punct de vedere clinic sunt necesare.

b) Etiologie:
(I) Etiologia bolii cu gene eluzive.
(II) Rolul riscului poligenic.
(III) Interacțiunea dintre comorbidități și prognosticul bolii.
(IV) Factorii determinanți genetici și de mediu ai expresiei bolii la purtătorii de variații genetice.

c) Managementul simptomatologiei:
(I) Momentul optim de intervenție pentru obstrucția de la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng și impactul său asupra progresiei bolii.
(II) Prevenirea fibrilației atriale și a insuficienței cardiace.

d) Prevenirea morții subite cardiace:
(I) Impactul geneticii (mendeliene și complexe) asupra prognosticului bolii.
(II) Modele de predicție îmbunătățite care reduc riscul rezidual și previn implantarea nejustificată a ICD-urilor.
(III) Perfecționarea modelelor de predicție a riscului pentru a include date seriate.
(IV) Rolul obstrucției de la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng în predicția riscului la copii (discrepanță evidentă comparativ cu adulții)

e) Terapii noi:
(I) Utilitatea clinică a inhibitorilor de miozină, altor molecule mici și a terapiilor genetice nou apărute.

(6) Cardiomiopatia dilatativă:

a) Fondul genetic al cardiomiopatiei dilatative familiale este încă necunoscută într-un număr mare de cazuri.

b) Date detaliate despre evoluția clinică în diverse forme genetice și non-genetice de cardiomiopatie dilatativă nu sunt disponibile.

c) Nu se știe dacă pacienții cu cardiomiopatie dilatativă răspund diferit la tratamentul farmacologic în funcție de etiologia subiacentă.

d) Optimizarea strategiei de prevenție a morții subite cardiace rămâne nerezolvată. Nu există date din studii clinice prospective noi cu cohorte aflate sub tratament medical contemporan. Această lipsă de date are o importanță deosebită pentru pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și fracție de ejecție> 35%.

e) Recomandările legate de activitatea sportivă și utilitatea terapiei farmacologice profilactice în prevenirea debutului cardiomiopatiei dilatative la purtătorii de gene.

(7) Cardiomiopatia nondilatativă de ventricul stâng:

a) Prevalența bolii.
b) Evoluția naturală a bolii și răspunsul la tratament.
c) Prevenția morții subite cardiace.
d) Recomandări legate de activitatea sportivă.

(8) Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept:

a) Studii clinice randomizate privind terapiile pentru managementul aritmiilor și al insuficienței cardiace lipsesc.

b) Studiile privind efectul exercițiului fizic se bazează în mare parte pe cele retrospective.

c) Studiile privind incidența și prognosticul insuficienței cardiace rămân limitate.

d) Studiile privind frecvența și metoda de screening pentru membrii asimptomatici ai familiei lipsesc.

(9) Cardiomiopatia restrictivă:

a) Prevenția morții subite cardiace.

(10) Cardiomiopatii sindromice si metabolice:

a) Lipsa studiilor clinice randomizate sau a studiilor observaționale pe o cohortă amplă care să evalueze rolul noilor terapii țintite ce abordează calea RAS/MAPK (de exemplu, trametinib).

b) Există puține studii care să abordeze remodelarea ventriculară în RAS-HCM, privind prognosticul pe termen lung.

c) Scorul de predicție HCM Risk-Kids nu a fost validat la pacienții pediatrici cu RAS-HCM. Datele privind stratificarea riscului de moarte subită lipsesc, deși potențiali factori de risc au fost identificați.

d) Lipsa studiilor care să abordeze momentul optim pentru începerea terapiei de substituție enzimatică (ERT) la adolescenți și la adulții cu boală Pompe cu debut tardiv.

e) Lipsa protocoalelor standardizate pentru tratamentul pacienților cu test negativ de reactivare încrucișată.

f) Lipsa standardizării obiectivelor finale în studiile clinice privind terapia de substituție enzimatică (ERT)/terapia cu chaperon.

g) Lipsa comparațiilor directe între agalsidaza alfa și beta.

h) Momentul optim pentru începerea tratamentului la pacientele asimptomatice cu formă de boală non-clasică.

(11) Amiloidoza:

a) Sunt necesare noi studii pentru a evalua eficacitatea și siguranța tafamidisului la pacienții cu clasă III NYHA.

b) Stratificarea riscului de moarte subită cardiacă și indicațiile pentru implantarea unui ICD trebuie să fie stabilite cu atenție, luând în considerare speranța de viață estimată, mortalitatea de cauză non-cardiovasculară și rata ridicată de stop cardiac prin activitate electrică fără puls.

c) Necesitatea terapiei medicamentoase la pacienții cu amiloidoză cardiacă și afectare cardiacă subclinică (adică pacienți asimptomatici cu scintigrafie pozitivă și ECHO negativ) nu a fost definită clar.

(12) Sportul:

a) „Revenirea la activitate" pentru pacienții cu cardiomiopatii cu risc scăzut (și cum să definim riscul scăzut în relație cu activitatea fizică).

b) Riscul de moarte subită cardiacă și recomandările cu privire la activitatea fizică la purtătorii de gene cu fenotip negativ.

c) Rolul exercițiului fizic în exprimarea și progresia bolii.

d) Studii ample prospective randomizate, cu putere adecvată, sunt necesare pentru a oferi recomandări bazate pe dovezi privind nivelul optim permis de activitate fizică fără a compromite siguranța.

(13) Aspecte legate de reproducere:

a) Mai multe cardiomiopatii nu dispun de date specifice privind prognosticul din sarcină.

b) Lipsa studiilor clinice randomizate privind utilizarea medicamentelor antiaritmice, a medicamentelor pentru insuficiența cardiacă și a terapiilor intervenționale pe durata sarcinii.

(14) Intervenții non-cardiace:

a) Nu există suficiente date referitoare la riscurile intervențiilor non-cardiace.

(15) Managementul factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu cardiomiopatii:

a) Nu există suficiente date cu privire la impactul comorbidităților asupra penetrabilității, severității și prognosticului în cardiomiopatii.

Mesaje „Ce să faci" și „Ce să nu faci" din ghid

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Recomandări pentru furnizarea serviciilor echipelor multidisciplinare pentru cardiomiopatie		
Se recomandă ca toți pacienții cu cardiomiopatie și rudele acestora să aibă acces la echipe multidisciplinare cu expertiză în diagnosticul și managementul cardiomiopatiilor.	I	C
Se recomandă pregătirea adecvată și la timp pentru tranziția îngrijirii de la servicii pediatrice la servicii pentru adulți, inclusiv consultații comune, pentru toți adolescenții cu cardiomiopatie.	I	C
Recomandări pentru evaluarea diagnostică în cardiomiopatii		
Se recomandă ca toți pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie sau cu diagnostic cert de cardiomiopatie să fie evaluați sistematic prin utilizarea unei abordări multiparametrice care include evaluarea clinică, analiza arborelui genealogic, ECG, monitorizare Holter, teste de laborator și imagistică multimodală.	I	C
Se recomandă ca toți pacienții cu suspiciune de cardiomiopatie să fie evaluați din punct de vedere al istoricului familial și să se realizeze un arbore genealogic pe trei sau patru generații pentru a ajuta la diagnostic, pentru a oferi indicii în privința etiologiei, pentru a determina modul de transmitere ereditară și pentru identificarea membrilor familiei predispuși să dezvolte boala.	I	C
Recomandări pentru testele de laborator necesare diagnosticului de cardiomiopatie		
Testele de laborator de rutină (de primă etapă) sunt recomandate pentru toți pacienții cu cardiomiopatie suspicionată sau confirmată pentru a evalua etiologia, severitatea bolii și pentru a ajuta la identificarea manifestărilor extracardiace și la evaluarea disfuncției secundare de organ.	I	C
Recomandări privind evaluarea ecocardiografică la pacienții cu cardiomiopatie		
O evaluare detaliată a dimensiunilor cardiace și a funcției sistolice VS și VD (globale și regionale) și a funcției diastolice VS este recomandată la toți pacienții cu cardiomiopatie la evaluarea inițială și pe parcursul urmăririi, pentru a monitoriza evoluția bolii și pentru a ajuta la management și stratificarea riscului.	I	B

Recomandări privind indicațiile rezonanței magnetice cardiace la pacienții cu cardiomiopatie		
CMR cu contrast este recomandată la pacienții cu cardiomiopatie la evaluarea inițială.	I	B
Recomandări pentru tomografia computerizată și imagistica nucleară		
Scintigrafia osoasă DPD/PYP/HMDP este recomandată la pacienții cu suspiciune de amiloidoză cardiacă ATTR pentru a ajuta la stabilirea diagnosticului.	I	B
Recomandări pentru consilierea și testarea genetică în cardiomiopatii		
Consilierea genetică, furnizată de un profesionist în domeniul sănătății pregătit corespunzător și incluzând educație genetică pentru informarea procesului decizional și sprijin psihosocial, este recomandată pentru familiile cu o cardiomiopatie moștenită sau suspectată de a fi moștenită, indiferent dacă se ia în considerare testarea genetică.	I	B
Se recomandă ca testarea genetică pentru cardiomiopatie să fie efectuată având acces la o echipă multidisciplinară, inclusiv la cei cu expertiză în metodologia testării genetice, interpretarea variantelor de secvență și aplicarea clinică a testării genetice, de obicei în cadrul unui serviciu specializat de cardiomiopatie sau într-un model de rețea cu acces la o expertiză echivalentă.	I	B
Se recomandă consilierea genetică pre și post-testare pentru toți pacienții care urmează testarea genetică pentru cardiomiopatie.	I	B
Dacă testarea diagnostică prenatală este urmărită de către familie, se recomandă să fie efectuată în stadiile timpurii ale sarcinii, pentru a permite luarea deciziilor referitoare la continuarea sau coordonarea sarcinii.	I	C
Pacientul index		
Se recomandă testarea genetică la pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru cardiomiopatie în cazurile în care aceasta permite diagnosticul, prognosticul, stratificarea terapeutică sau managementul de reproducere al pacientului, sau în cazurile în care permite evaluarea genetică în cascada a rudelor care altfel ar fi incluse în supravegherea pe termen lung.	I	B
Se recomandă testarea genetică pentru un individ decedat identificat să fii avut cardiomiopatie la autopsie dacă un diagnostic genetic ar facilita gestionarea rudelor supraviețuitoare.	I	C
Membrii familiei		
Se recomandă testarea genetică în cascadă, cu consiliere pre și post-testare, oferită rudelor adulte care sunt la risc dacă s-a stabilit un diagnostic genetic concludent (adică o variantă patogenă/posibil patogenă) la un individ din familie cu cardiomiopatie (începând cu rudele de gradul întâi dacă sunt disponibile, și continuând secvențial).	I	B
Testarea genetică diagnostică nu este recomandată la un membru al familiei cu un fenotip negativ în absența unui diagnostic genetic concludent (adică o variantă patogenă/posibil patogenă) în familie.	III	C
Recomandări legate de transplantul cardiac la pacienții cu cardiomiopatii		
Transplantul cardiac ortotopic este recomandat pacienților eligibili cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă avansată (clasa NYHA III-IV) sau cu aritmii ventriculare refractare la medicație/terapia invazivă/terapia prin dispozitive și care nu prezintă contraindicații absolute	I	C
Recomandări pentru managementul fibrilației atriale și flutterului atrial la pacienții cu cardiomiopatii		
Anticoagularea		
Anticoagularea orală în vederea reducerii riscului de accident vascular cerebral și evenimente trombo-embolice este recomandată la toți pacienții cu CMH sau amiloidoză cardiacă și fibrilație atrială sau flutter atrial (în absența contraindicațiilor).	I	B
Anticoagularea orală în vederea reducerii riscului de accident vascular cerebral și evenimente trombo-embolice este recomandată la pacienții cu CMD, CNDVS sau ARVC și fibrilație atrială sau flutter atrial cu un scor CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 (bărbați) sau ≥ 3 (femei).	I	B

Controlul simptomelor de insuficiență cardiacă		
Ablația fibrilației atriale prin cateter este recomandată pentru controlul ritmului după ce terapia cu una din clasele I sau III de medicație antiaritmică a eșuat sau nu a fost tolerată, pentru îmbunătățirea simptomatologiei determinate de recurența fibrilației atriale la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică sau persistentă și cardiomiopatie.	I	B
Ablația fibrilației atriale prin cateter este recomandată pentru reversia disfuncției VS la pacienții cu fibrilație atrială și cardiomiopatie, când prezența unei componente tahiaritmice a disfuncției VS este foarte probabilă, indiferent de simptome.	I	B
Managementul comorbidităților și al factorilor de risc asociați		
Modificarea stilului de viață nesănătos și terapia țintită a comorbidităților este recomandată pentru a reduce povara fibrilației atriale și severitatea simptomelor la pacienții cu cardiomiopatie.	I	B
Recomandări în ceea ce privește defibrilatorul cardiac implantabil la pacienții cu cardiomiopatii		
Recomandări generale		
Implantarea unui defibrilator cardiac este recomandată doar pacienților cu speranță de supraviețuire bună >1 an.	I	C
Este recomandat ca implantul ICD să fie ghidat de o decizie luată în comun care: • Este bazată pe dovezi • Ia în considerare preferințele individuale, convingerile, circumstanțele și valorilor pacientului și Se asigură că pacientul înțelege beneficiile, riscurile și posibilele consecințe ale diferitelor opțiuni terapeutice	I	C
Este recomandat ca înaintea implantării ICD pacienții să fie consiliați în privința riscului șocurilor inadecvate, al complicațiilor implantării și al implicațiilor sociale, ocupaționale și legate de șofat.	I	C
Nu este indicată implantarea ICD la pacienții cu aritmii ventriculare incesante până când aritmiile ventriculare nu sunt controlate.	III	C
Prevenția secundară **Implantul ICD este recomandat:**		
- pacienților cu CMH, CMD și ARVC care au supraviețuit unui stop cardiac prin TV sau FiV sau care prezintă TV susținute spontane ce cauzează sincopă sau nu sunt tolerate hemodinamic, în absența cauzelor reversibile.	I	B
- pacienților cu CNDVS și CMR care au supraviețuit unui stop cardiac prin TV sau FiV sau care prezină TV susținute spontane ce cauzează sincopă sau nu sunt tolerate hemodinamic, în absența cauzelor reversibile.	I	C
Prevenția primară		
O stratificare extensivă a riscului de MSC este recomandată la toți pacienții cu cardiomiopatii care nu au suferit stop cardiac/aritmie ventriculară susținută anteriorare, în cadrul evaluării inițiale și ulterior la intervale de 1-2 ani sau oricând există o modificare a statusului clinic.	I	C
Utilizarea unor scoruri/algoritmi de calcul al riscului de MSC validați, ca sprijin pentru decizia luată în comun, când se decide implantarea ICD, atunci când sunt disponibili.	I	B
Alegerea ICD		
Atunci când ICD este indicat, este recomandat să se evalueze dacă pacientul ar beneficia și de terapia de resincronizare cardiacă.	I	A

Recomandări referitoare la urmărirea periodică a pacienților cu cardiomiopatii		
Este recomandat ca toții pacienții cu cardiomiopatii stabili din punct de vedere clinic să fie evaluați periodic folosind o abordare multiparametrică ce include ECG și ecocardiografie la fiecare 1-2 ani.	I	C
Evaluarea clinică prin ECG și imagistică multimodală este recomandată pacienților cu cardiomiopatii oricând survine o modificare semnificativă sau imprevizibilă a simptomatologiei.	I	C
Recomandări legate de screening-ul familial și de urmărirea rudelor		
După testarea genetică în cascadă, evaluarea clinică utilizând o abordare multiparametrică ce include ECG și imagistică cardiacă, precum și urmărirea pe termen lung sunt recomandate rudelor de gradul I ce poartă aceeași mutație genetică cauzatoare de boală cu probandul.	I	B
După testarea genetică, este recomandat ca rudele de gradul I ce nu prezintă fenotipul și nu au aceeași mutație genetică ca și probandul să fie scutite de evaluările ulterioare, dar sfătuite să solicite reevaluare dacă dezvoltă simptome sau când apar noi date relevante din punct de vedere clinic în familie.	I	C
Atunci când nu este identificată nicio variantă patogenică/posibil patogenică la proband sau când nu este efectuată testare genetică, efectuarea unei evaluări clinice inițiale utilizând o abordare multiparametrică, ce include ECG și imagistică cardiacă este recomandată rudelor de gradul I.	I	C
Recomandări legate de suportul psihologic la pacienții cu cardiomiopatii și la familiile acestora		
Este recomandat ca suportul psihosocial furnizat de un profesionist calificat, să fie oferit tuturor persoanelor ce au experimentat decesul prematur al unui membru al familiei cu cardiomiopatie.	I	B
Este recomandat ca suportul psihosocial furnizat de un profesionist calificat, să fie oferit tuturor persoanelor cu cardiomiopatie moștenită ce primesc un defibrilator cardiac implantabil.	I	B
Recomandări pentru evaluarea obstrucției în tractului de ieșire al ventriculului stâng (OTEVS)		
În toate cazurile de CMH, la evaluarea inițială, se recomandă ecocardiografia transtoracică 2D și Doppler, în repaus și în timpul manevrei Valsalva în pozițiile șezând și în semisupinație — și apoi în poziția ortostatică dacă nu se provoacă un gradient — pentru a detecta OTEVS.	I	B
În cazul pacienților simptomatici cu CMH și un gradient al tractului de ieșire al ventriculului stâng în repaus sau provocat <50 mmHg, se recomandă ecocardiografia 2D și Doppler în timpul exercițiului în poziția în picioare, șezând (dacă este posibil), sau în semisupinație pentru detectarea OTEVS și a regurgitării mitrale induse de efort.	I	B
Recomandări pentru tratamentul medicamentos al obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng		
Beta-blocantele non-vasodilatatoare, titrate la doza maximă tolerată, sunt recomandate ca terapie de primă linie pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții cu OTEVS în repaus sau provocată.	I	B
Verapamil sau diltiazem, titrate la doza maximă tolerată, sunt recomandate pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții simptomatici cu OTEVS în repaus sau provocată care sunt intoleranți sau au contraindicații la beta-blocante.	I	B
Disopiramida, titrată la doza maximă tolerată, este recomandată adițional față de un beta-blocant (sau, dacă acest lucru nu este posibil, împreună cu verapamil sau diltiazem) pentru a îmbunătăți simptomele la pacienții cu OTEVS în repaus sau provocată.	I	B
Recomandări pentru terapia de reducere septală		
Este recomandat ca TRS să fie efectuat de operatori experimentați care lucrează în cadrul unui echipe multidisciplinare cu expertiză în managementul CMH.	I	C
TRS pentru ameliorarea simptomelor este recomandată la pacienții cu un gradient TEVS de repaus sau maxim provocat de ≥50 mmHg, care sunt în clasa funcțională NYHA/Ross III–IV, în ciuda terapiei medicamentoase maxim tolerate.	I	B

Miectomia septală, în detrimentul ASA, este recomandată la copii cu indicație pentru TRS, precum și la pacienții adulți cu indicație pentru TRS și alte leziuni care necesită intervenție chirurgicală (de exemplu, anomalii ale valvei mitrale).	I	C
Recomandări suplimentare pentru prevenția morții subite cardiace la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică		
Prevenție secundară		
Implantarea unui ICD este recomandată la pacienții care au supraviețuit unui stop cardiac datorat TV sau FV, sau care prezintă TV spontană susținută cu compromitere hemodinamică.	I	B
Prevenție primară		
Se recomandă utilizarea calculatorului HCM Risk-SCD pentru estimarea riscului de moarte subită la 5 ani la pacienții cu vârsta ≥16 ani pentru prevenție primară.	I	B
Se recomandă utilizarea modelelor validate de predicție a riscului specific pediatric (de exemplu, HCM Risk-Kids) pentru estimarea riscului de moarte subită la 5 ani la pacienții cu vârsta <16 ani pentru prevenție primară.	I	B
Se recomandă evaluarea riscului de MSC pe o perioadă de 5 ani la prima evaluare și reevaluarea acestuia la intervale de 1–2 ani sau ori de câte ori apare o modificare a stării clinice.	I	B
Recomandări pentru implantarea unui cardiodefibrilator la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă		
Prevenție secundară		
Implantul unui ICD este recomandat pentru reducerea riscului de moarte subită și mortalitate de toate cauzele la pacienții cu CMD care au supraviețuit unui stop cardiac sau s-au recuperat după o aritmie ventriculară care a cauzat instabilitate hemodinamică.	I	B
Recomandare pentru monitorizarea electrocardiogramă în repaus și ambulatoriu la pacienții cu cardiomiopatie ventriculară stângă nedilatată		
Monitorizarea ECG ambulatorie este recomandată la pacienții cu CNDVS anual sau atunci când există o schimbare a stării clinice, pentru a ajuta la gestionare și stratificarea riscului.	I	C
Recomandări pentru un defibrilator cardioverter implantabil la pacienții cu cardiomiopatie ventriculară stângă nedilatată		
Se recomandă un ICD pentru a reduce riscul de moarte subită și mortalitate de orice cauză la pacienții cu CMND care au supraviețuit unui stop cardiac sau au experimentat o aritmie ventriculară cu deteriorare hemodinamică.	I	C
Recomandare pentru monitorizarea electrocardiogramă în repaus și ambulatoriu la pacienții cu cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă		
Monitorizarea ECG ambulatorie anuală este recomandată la pacienții cu ARVC pentru a ajuta la diagnostic, management și stratificarea riscului.	I	C
Recomandări pentru managementul antiaritmic al pacienților cu cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept		
Terapia cu beta-blocante este recomandată la pacienții cu ARVC cu VE, NSVT și VT.	I	C
Recomandări pentru prevenția morții subite cardiace la pacienții cu cardiomiopatie aritmogenică a ventriculului drept **Prevenția secundară**		
Se recomandă un defibrilator cardiac implantabil (ICD) pentru reducerea riscului de moarte subită și mortalitate de toate cauzele la pacienții cu ARVC care au supraviețuit unui stop cardiac sau s-au recuperat după o aritmie ventriculară care a cauzat instabilitate hemodinamică.	I	A
Recomandări pentru managementul pacienților cu CMR		
Se recomandă utilizarea imagisticii multimodale pentru diferențierea CMR de CMH sau CMD cu fiziologie restrictivă.	I	C

Se recomandă efectuarea investigațiilor cardiace și non-cardiace de bază pentru a evalua implicarea sistemului neuromuscular sau a altor tulburări sindromice.	I	C
Cateterizarea cardiacă este recomandată la toți copiii cu CMR pentru a măsura presiunile arteriale pulmonare și rezistența vasculară pulmonară (RVP) la momentul diagnosticului și la intervale de 6-12 luni pentru a evalua schimbările în RVP.	I	B
Implantarea unui ICD este recomandată pentru a reduce riscul de moarte subită și mortalitate de orice cauză la pacienții cu CMR care au supraviețuit unui stop cardiac sau s-au recuperat după o aritmie ventriculară care a cauzat instabilitate hemodinamică.	I	C
Recomandări legate de exercițiul fizic la pacienții cu cardiomiopatie **Toate tipurile de cardiomiopatie**		
Se recomandă exerciții regulate de intensitate scăzută până la moderată pentru toate persoanele cu cardiomiopatie, capabile de exercițiu fizic.	I	C
Se recomandă la toți pacienții cu cardiomiopatie o evaluare individualizată a riscului înainte de a recomanda exercițiu fizic.	I	C
CMH		
Exercițiile de mare intensitate, inclusiv sporturile competitive, nu sunt recomandate la persoanele cu risc crescut și la persoanele cu obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng și aritmii ventriculare complexe induse de efort.	III	C
ARVC		
Exercițiile de intensitate moderată și/sau mare, inclusiv sporturile competitive, nu sunt recomandate la indivizii cu ARVC.	III	C
CMD și CNDVS		
Exercițiile fizice de mare intensitate, inclusiv sporturile competitive, nu sunt recomandate la persoanele simptomatice, cele cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng ≤40%, aritmii induse de efort sau variante patogene în genele LMNA sau TMEM43	III	C
Recomandări legate de problemele reproductive la pacienții cu cardiomiopatie		
Evaluarea riscului și consilierea pre-sarcină sunt recomandate la toate femeile folosind clasificarea riscului matern mWHO.	I	C
Se recomandă consilierea privind contracepția sigură și eficientă la toate femeile de vârstă fertilă și partenerii lor.	I	C
Se recomandă consilierea privind riscul de moștenire a bolii pentru toți bărbații și femeile înainte de concepție.	I	C
Nașterea pe cale vaginală este recomandată pentru majoritatea femeilor cu cardiomiopatie, cu excepția cazului în care există indicații obstetricale pentru cezariană, insuficiență cardiacă severă (FE<30% sau clasa NYHA III–IV), sau obstrucții severe ale tractului de ejecție, sau în cazul femeilor care prezintă travaliu sub tratament anticoagulant oral.	I	C
Se recomandă ca tratamentul să fie revizuit cu atenție pentru siguranță înainte de sarcină și ajustat în funcție de toleranța în sarcină.	I	C
Se recomandă anticoagularea terapeutică cu LMWH sau VKA-uri în funcție de vârsta sarcinii la pacienții cu fibrilație atrială.	I	C
Recomandări privind chirurgia non-cardiacă la pacienții cu cardiomiopatie		
Monitorizarea ECG perioperatorie este recomandată pentru toți pacienții cu cardiomiopatie care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale.	I	C
La pacienții cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă suspectată sau cunoscută programați pentru o intervenție chirurgicală non-cardiacă de risc intermediar sau ridicat, se recomandă reevaluarea funcției ventriculului stâng prin examinare ecocardiografică (evaluarea LVOTO la pacienții cu CMH) și măsurarea nivelurilor de NT-proBNP/BNP, cu excepția cazului în care acestea au fost efectuate recent.	I	B

Se recomandă ca pacienții cu cardiomiopatie care prezintă genotipuri cu risc ridicat sau factori predispozanți pentru aritmii sau complicații ale insuficienței cardiace sau obstrucție severa la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng să fie trimiși pentru investigații suplimentare într-o unitate specializată pe cardiomiopatii înainte de a fi supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace elective.	I	C
La pacienții cu vârsta sub 65 de ani care au un membru al familiei de gradul întâi cu o cardiomiopatie, se recomandă efectuarea unui ECG și a unei ecocardiografii transtoracice înainte de o intervenție chirurgicală non-cardiacă, indiferent de simptome.	I	C
Recomandări privind managementul factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu cardiomiopatie		
Depistarea și gestionarea factorilor de risc și a comorbidităților este recomandată ca parte integrantă a managementului pacienților cu cardiomiopatie.	I	C

2D, bidimensional; AAD, medicament antiaritmic; FA, fibrilație atrială; ARVC, cardiomiopatie ventriculară stângă aritmogenică; ASA, ablație septală cu alcool; ATTR, amiloidoza transtiretinica; BNP, peptid natriuretic cerebral; CHA2DS2-VASc, insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție ventriculară stângă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 (dublată), diabet, accident vascular cerebral (dublat)-boală vasculară, vârstă 65–74, categorie de sex (feminin) (scor); CMR, rezonanță magnetică cardiacă; CRT, terapie de resincronizare cardiacă; DCM, cardiomiopatie dilatată; DPD, acid 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilic; ECG, electrocardiogramă; EF, fracția de ejecție; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; HMDP, hidroximetilen difosfonat; ICD, defibrilator cardioverter implantabil; HBPM, heparină cu greutate moleculară mică; VS, ventricular stâng; TSVS, tractul de ieșire al ventriculului stâng; LVOTO, obstrucție a tractului de ieșire a ventriculului stâng; mWHO, Organizația Mondială a Sănătății modificată; NCS, chirurgie non-cardiacă; CNDVS, cardiomiopatie ventriculară stângă nedilată; NSVT, tahicardie ventriculară nesusținută; NT-proBNP, peptid natriuretic cerebral N-terminal; NYHA, Asociația Inimii din New York; P/LP, patogen/probabil patogen; PVR, rezistență vasculară pulmonară; PYP, pirofosfat; RCM, cardiomiopatie restrictivă; VD, ventricular drept; MSC, moarte subită cardiacă; SRT, terapie de reducere a septului; TTE, ecocardiogramă transtorazică; VE, bătăi ectopice ventriculare; FV, fibrilație ventriculară; AVK, antagonist al vitaminei K; TV, tahicardie ventriculară.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.

17. Date suplimentare

Datele suplimentare sunt valabile online pe European Heart Journal.

20. Declarație privind disponibilitatea datelor

Nu au fost generate sau analizate date noi în sprijinul acestei cercetări.

21. Informații despre autor

Author/Task Force Member Affiliations: Alexandros Protonotarios, Centre for Heart Muscle Disease, UCL Institute of Cardiovascular Science, London, United Kingdom, Inherited Cardiovascular Disease Unit, St Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom; Juan R. Gimeno, Inherited Heart Diseases Unit (CSUR /ERN), Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB- Universidad de Murcia, Murcia, Spain, European Reference Networks for rare, low prevalence and complex diseases of the heart, ERN GUARD-Heart, European Commission 6, Amsterdam, Netherlands; Eloisa Arbustini, Centre For Inherited Cardiovascular Diseases, IRCCS Foundation Policlinico San Matteo, Piazzale Golgi, 27100 Pavia, Italy; Roberto Barriales-Villa, Inherited Cardiovascular Diseases Unit, Cardiology Service, Complexo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña, Spain, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña, A Coruña, Spain, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, A Coruña, Spain; Cristina Basso, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health-University of Padua, Cardiovascular Pathology Unit-Azienda Ospedaliera, Padua, Italy; Connie R. Bezzina, Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of experimental cardiology, Heart centre, Meibergdreef 9, Amsterdam, Netherlands, Amsterdam cardiovascular sciences, Heart failure and arrhythmias, Amsterdam, Netherlands, European Reference Networks for rare, low prevalence and complex diseases of the heart, ERN GUARD-Heart; Elena Biagini, Cardiology, IRCCS, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy, Cardiology, Centro di riferimento europeo delle malattie cardiovascolari, ERN GUARD-Heart, Bologna, Italy; Nico A. Blom, Paediatric Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands, Paediatric Cardiology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; Rudolf A. de Boer, Erasmus Medical

Center, Department of Cardiology, Rotterdam, Netherlands; **Tim De Winter** (Belgium), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Perry M. Elliott**, UCL Institute of Cardiovascular Science University College London, London, United Kingdom, St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom; **Marcus Flather**, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom, Department of Cardiology, Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, United Kingdom; **Pablo Garcia-Pavia**, Department of cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHISA, CIBERCV, Madrid, Spain, Centro Nacional de Invstigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain, European Reference Networks for rare, low prevalence and complex diseases of the heart, ERN GUARD-Heart, Madrid, Spain; **Kristina H. Haugaa**, Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; **Jodie Ingles**, Centre for Population Genomics, Garvan Institute of Medical Research, and UNSW Sydney, Sydney, Australia; **Ruxandra Oana Jurcut**, Expert Center for Rare Genetic Cardiovascular Diseases, Department of Cardiology, Emergency Institute of Cardiovascular Diseases "Prof.dr.C.C.Iliescu", Bucharest, Romania, Cardiology, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania; **Sabine Klaassen,** Experimental and Clinical Research Center, A Cooperation Between the Max Delbrück Center and Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, Congenital Heart Disease - Pediatric Cardiology, Deutsches Herzzentrum der Charité (DHZC), Berlin, Germany, DZHK (German Centre for Cardiovascular Research) partner site Berlin, Berlin, Germany; **Giuseppe Limongelli,** Translational Medical Sciences, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy, Cardiology, Monaldi Hospital - AORN Colli, Naples, Italy, European Reference Network for Rare, Low Prevalence, or Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart); **Bart Loeys**, Center for medical genetics, Antwerp university hospital/university of Antwerp, Antwerp, Belgium, Department of human genetics, Radboud university medical center, Nijmegen, Netherlands; **Jens Mogensen,** Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark; **Iacopo Olivotto**, Meyer Children's Hospital IRCCS, University of Florence, Florence, Italy; **Antonis Pantazis**, Royal Brompton, and Harefield Hospitals, London, United Kingdom; **Sanjay Sharma**, St George's, University of London, London, United Kingdom, St George's University Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; **J. Peter van Tintelen**, Department of Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; and **James S. Ware**, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom, MRC London Institute of Medical Sciences, Imperial College London, London, United Kingdom, Royal Brompton & Harefield Hospitals, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.

20. Appendix

ESC Scientific Document Group

Includes Document Reviewers and ESC National Cardiac Societies.

Document Reviewers: Philippe Charron (CPG Review Co-ordinator) (France), Massimo Imazio (CPG Review Co-ordinator) (Italy), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Michael Arad (Israel), Folkert W. Asselbergs (Netherlands), Riccardo Asteggiano (Italy), Zofia Bilinska (Poland), Damien Bonnet (France), Henning Bundgaard (Denmark), Nuno Miguel Cardim (Portugal), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Gaetano Maria De Ferrari (Italy), Veronica Dusi (Italy), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Estelle Gandjbakhch (France), Tiina Heliö (Finland), Konstantinos Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), George Lazaros (Greece), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czechia), Maja-Lisa Løchen (Norway), Benjamin Meder (Germany), Richard Mindham (United Kingdom), James Moon (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Steffen Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Mary N. Sheppard (United Kingdom), Gianfranco Sinagra (Italy), Marta Sitges (Spain), Jacob Tfelt-Hansen (Denmark), Rhian Touyz (Canada), Rogier Veltrop (Netherlands), Josef Veselka (Czechia), Karim Wahbi (France), Arthur Wilde (Netherlands), and Katja Zeppenfeld (Netherlands).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Brahim Kichou; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamayak Sisakian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Bernhard Gerber; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Alen Džubur; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariana Gospodinova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Ivo Planinc; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous Moustra; **Czechia:** Czech Society of Cardiology, David Zemánek; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Morten Steen Kvistholm Jensen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmad Samir; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Kairit Palm; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Tiina Heliö; **France:** French Society of Cardiology, Karim,Wahbi; **Germany:** German Cardiac Society, Eric Schulze-Bahr; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Vlachopoulos Haralambos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology Róbert Sepp; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Berglind Aðalsteinsdóttir; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Deirdre Ward; **Israel:** Israel Heart Society, Miry Blich; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Gianfranco Sinagra; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Afrim Poniku; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova, **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Roland Kassab; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Jūratė Barysienė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Tiziana Felice; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Nikola Pavlovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Nawal Doghmi; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Folkert W. Asselbergs; **North Macedonia:** The National Society of Cardiology of North Macedonia, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Marie Almaas; **Poland:** Polish Cardiac Society, Elżbieta Katarzyna Biernacka; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Dulce Brito; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Monica Rosca; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Arsen Ristic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Eva Goncalvesová; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaž Šinkovec; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Victoria Cañadas-Godoy; **Sweden:**

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

Swedish Society of Cardiology, Pyotr G. Platonov; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Ardan M. Saguner; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Ahmad Rasheed Al Saadi; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Ikram Kammoun; **Türkiye:** Turkish Society of Cardiology, Ahmet Celik; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; and **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Timur Abdullaev.

ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee: Eva Prescott (Chairperson) (Denmark), Stefan James (Co-Chairperson) (Sweden), Elena Arbelo (Spain), Colin Baigent (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Sergio Buccheri (Sweden), Borja Ibanez (Spain), Lars Køber (Denmark), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), John William McEvoy (Ireland), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Richard Mindham (United Kingdom), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Agnes Pasquet (Belgium), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Bianca Rocca (Italy), Xavier Rossello (Spain), Ilonca Vaartjes (Netherlands), Christiaan Vrints (Belgium), Adam Witkowski (Poland), and Katja Zeppenfeld (Netherlands).

21. Acknowledgements

The Task Force Chairs thank Sebastian Onciul for providing cardiac magnetic resonance images in Figure 7.

22. References

1. Authors/Task Force Members; Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2733–2779. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, *et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;**29**:270–276. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342
3. Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, *et al.* European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* 2022;**24**:1307–1367. https://doi.org/10.1093/europace/euac030
4. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, *et al.* 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;**16**:e301–e372. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007
5. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol* 2020;**319**:106–114. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005
6. Biesecker LG, Adam MP, Alkuraya FS, Amemiya AR, Bamshad MJ, Beck AE, *et al.* A dyadic approach to the delineation of diagnostic entities in clinical genomics. *Am J Hum Genet* 2021;**108**:8–15. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.11.013
7. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, *et al.* The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2046–2072. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1644
8. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, Pilotto A, Narula N, Favalli V, *et al.* Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor A. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;**6**:27–36. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963520
9. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, *et al.* Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;**37**:1850–1858. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727
10. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;**31**:806–14. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025
11. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, *et al.* Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J* 2022;**43**:4679–4693. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac543
12. van Waning JI, Caliskan K, Michels M, Schinkel AFL, Hirsch A, Dalinghaus M, *et al.* Cardiac phenotypes, genetics, and risks in familial noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1601–1611. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.085
13. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, *et al.* Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;**38**:3449–3460. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx545
14. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P, *et al.* Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008;**117**:2893–2901. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746164
15. Probst S, Oechslin E, Schuler P, Greutmann M, Boye P, Knirsch W, *et al.* Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:367–374. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.959270
16. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Phefferkorn JE. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;**3**:232–239. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.903898
17. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M, *et al.* Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation* 2014;**130**:475–483. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554
18. Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, *et al.* Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart* 2013;**99**:401–408. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303418
19. de la Chica JA, Gomez-Talavera S, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Lunar I, Oliva B, Fernandez-Alvira JM, *et al.* Association between left ventricular noncompaction and vigorous physical activity. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:1723–1733. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.030
20. Jensen B, van der Wal AC, Moorman AFM, Christoffels VM. Excessive trabeculations in noncompaction do not have the embryonic identity. *Int J Cardiol* 2017;**227**:325–330. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.089
21. Faber JW, D'Silva A, Christoffels VM, Jensen B. Lack of morphometric evidence for ventricular compaction in humans. *J Cardiol* 2021;**78**:397–405. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.03.006
22. Anderson RH, Jensen B, Mohun TJ, Petersen SE, Aung N, Zemrak F, *et al.* Key questions relating to left ventricular noncompaction cardiomyopathy: is the emperor still wearing any clothes? *Can J Cardiol* 2017;**33**:747–757. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.01.017
23. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, *et al.* Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:8–27. https://doi.org/10.1002/ejhf.424
24. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;**121**:722–730. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309711
25. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013;**10**:531–547. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.105
26. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, *et al.* Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987;**59**:183–184. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(87)80107-8
27. Agnarsson UT, Hardarson T, Hallgrimsson J, Sigfusson N. The prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in men: an echocardiographic population screening study with a review of death records. *J Intern Med* 1992;**232**:499–506. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00623.x
28. 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. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995;**92**:785–789. https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.4.785
29. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1590–1595. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00039-X
30. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, *et al.* Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;**93**:1510–1514. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.007
31. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, *et al.* Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* 2004;**116**:14–18. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.05.009

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

32. Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct* 2006;**36**:225–227. https://doi.org/10.1258/004947506778604904
33. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1033–1039. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.055
34. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, *et al.* The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;**348**:1639–1646. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021737
35. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, *et al.* The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;**348**:1647–1655. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021715
36. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela AL, *et al.* Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol* 1997;**146**:385–393. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009291
37. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ III. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 1989;**80**:564–572. https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.3.564
38. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. *Circulation* 2008;**117**:79–84. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671735
39. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol* 2004;**97**:499–501. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.037
40. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;**296**:1593–1601. https://doi.org/10.1001/jama.296.13.1593
41. Migliore F, Zorzi A, Michieli P, Perazzolo Marra M, Siciliano M, Rigato I, *et al.* Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening. *Circulation* 2012;**125**:529–538. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055673
42. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, *et al.* Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:2293–2302. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.462
43. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, *et al.* Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2019;**140**:31–41. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934
44. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, *et al.* Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;**374**:233–241. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505517
45. Goli R, Li J, Brandimarto J, Levine LD, Riis V, McAfee Q, *et al.* Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**143**:1852–1862. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395
46. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet* 2018;**55**:261–268. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105080
47. Tini G, Sessarego E, Benenati S, Vianello PF, Musumeci B, Autore C, *et al.* Yield of bone scintigraphy screening for transthyretin-related cardiac amyloidosis in different conditions: methodological issues and clinical implications. *Eur J Clin Invest* 2021;**51**:e13665. https://doi.org/10.1111/eci.13665
48. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, *et al.* Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:2342–2351. https://doi.org/10.1002/ejhf.2532
49. Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, Wassall R, Salmi S, Halliday BP, *et al.* Genetic architecture of acute myocarditis and the overlap with inherited cardiomyopathy. *Circulation* 2022;**146**:1123–1134. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058457
50. Tiron C, Campuzano O, Fernandez-Falgueras A, Alcalde M, Loma-Osorio P, Zamora E, *et al.* Prevalence of pathogenic variants in cardiomyopathy-associated genes in myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2022;**15**:e003408. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003408
51. Seidel F, Holtgrewe M, Al-Wakeel-Marquard N, Opgen-Rhein B, Dartsch J, Herbst C, *et al.* Pathogenic variants associated with dilated cardiomyopathy predict outcome in pediatric myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e003250. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003250
52. Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, Sardo Infirri L, Mohiddin SA, Mazzanti A, *et al.* Acute myocarditis associated with desmosomal gene variants. *JACC Heart Fail* 2022;**10**:714–727. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.06.013
53. Cardim N, Freitas A, Brito D. From hypertrophic cardiomyopathy centers to inherited cardiovascular disease centers in Europe. A small or a major step? A position paper from the Nucleus of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the Portuguese Society of Cardiology. *Rev Port Cardiol* 2011;**30**:829–835. https://doi.org/10.1016/j.repc.2011.09.005
54. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, *et al.* Plan of action for inherited cardiovascular diseases: synthesis of recommendations and action algorithms. *Rev Esp Cardiol* 2016;**69**:300–309. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.031
55. Vriz O, AlSergani H, Elshaer AN, Shaik A, Mushtaq AH, Lioncino M, *et al.* A complex unit for a complex disease: the HCM-Family Unit. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021;**92**. https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.2147
56. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, *et al.* Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;**471**:691–705. https://doi.org/10.1007/s00428-017-2221-0
57. Fellmann F, van El CG, Charron P, Michaud K, Howard HC, Boers SN, *et al.* European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 2019;**27**:1763–1773. https://doi.org/10.1038/s41431-019-0445-y
58. de Hosson M, Goossens PJJ, De Backer J, De Wolf D, Van Hecke A. Needs and experiences of adolescents with congenital heart disease and parents in the transitional process: a qualitative study. *J Pediatr Nurs* 2021;**61**:90–95. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.03.016
59. de Hosson M, De Backer J, De Wolf D, De Groote K, Demulier L, Mels S, *et al.* Development of a transition program for adolescents with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2020;**179**:339–348. https://doi.org/10.1007/s00431-019-03515-4
60. Tini G, Vianello PF, Rizzola G, La Malfa G, Porto I, Canepa M. Telehealth monitoring for hypertrophic cardiomyopathy and amyloid cardiomyopathy patients: lessons from the coronavirus disease 2019 lockdown in Italy. *J Cardiovasc Med* 2020;**21**:622–623. https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001024
61. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011. In: The European Parliament and the Council of the European Union, (ed); 2011. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52022DC0210 (5 April 2023 date last accessed).
62. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, *et al.* Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;**34**:1448–1458. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs397
63. Elliott P, Charron P, Blanes JR, Tavazzi L, Tendera M, Konte M, *et al.* European cardiomyopathy pilot registry: EURObservational research programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;**37**:164–173. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv497
64. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, Oldenburg RA, Frohn-Mulder IME, van Slegtenhorst MA, *et al.* Outcomes of contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2018;**11**:e001896. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001896
65. Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N, Jensen MK, Axelsson A, Wohlfahrt J, *et al.* Risk of cardiomyopathy in younger persons with a family history of death from cardiomyopathy: a nationwide family study in a cohort of 3.9 million persons. *Circulation* 2015;**132**:1013–1019. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013478
66. Gimeno JR, Lacunza J, Garcia-Alberola A, Cerdan MC, Oliva MJ, Garcia-Molina E, *et al.* Penetrance and risk profile in inherited cardiac diseases studied in a dedicated screening clinic. *Am J Cardiol* 2009;**104**:406–410. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.03.055
67. Ploski R, Rydzanicz M, Ksiazczyk TM, Franaszczyk M, Pollak A, Kosinska J, *et al.* Evidence for troponin C (TNNC1) as a gene for autosomal recessive restrictive cardiomyopathy with fatal outcome in infancy. *Am J Med Genet A* 2016;**170**:3241–3248. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37860
68. Surmacz R, Franaszczyk M, Pyda M, Ploski R, Bilinska ZT, Bobkowski W. Autosomal recessive transmission of familial nonsyndromic dilated cardiomyopathy due to compound desmoplakin gene mutations. *Pol Arch Intern Med* 2018;**128**:785–787. https://doi.org/10.20452/pamw.4365
69. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368
69a. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, *et al.* 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;**44**:3627–3639. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195. In press.
70. Bonny A, Lellouche N, Ditah I, Hidden-Lucet F, Yitemben MT, Granger B, *et al.* C-reactive protein in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and relationship with ventricular tachycardia. *Cardiol Res Pract* 2010;**2010**:919783. https://doi.org/10.4061/2010/919783
71. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, *et al.* Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:1075–1093. https://doi.org/10.1093/ehjci/jez178
72. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, *et al.* Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy–an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:237–253. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew229
73. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233–270. https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014
74. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, *et al.* Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;**14**:721–740. https://doi.org/10.1093/ehjci/jet123
75. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, *et al.* Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;**31**:2715–2726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq271
76. Liu D, Hu K, Nordbeck P, Ertl G, Störk S, Weidemann F. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res* 2016;**21**:21. https://doi.org/10.1186/s40001-016-0216-y
77. Haugaa KH, Hasselberg NE, Edvardsen T. Mechanical dispersion by strain echocardiography: a predictor of ventricular arrhythmias in subjects with lamin A/C mutations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:104–106. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.04.029
78. Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, *et al.* Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;**25**:667–673. https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.02.004
79. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:503–513. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.011
80. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, *et al.* Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;**17**:613–621. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew005
81. Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivotto I, Limongelli G, *et al.* Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol* 2019;**4**:918–927. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2861
82. Lopez L, Frommelt PC, Colan SD, Trachtenberg FL, Gongwer R, Stylianou M, *et al.* Pediatric heart network echocardiographic Z scores: comparison with other published models. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;**34**:185–192. https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.09.019
83. Adabag AS, Kuskowski MA, Maron BJ. Determinants for clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;**98**:1507–1511. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.029
84. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:1699–1708. https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00390-8
85. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1983;**2**:437–444. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(83)80269-1
86. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, *et al.* Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;**348**:295–303. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021332
87. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, *et al.* Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;**98**:960–965. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.013
88. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, Mertens BJ, Atsma DE, Schalij MJ, *et al.* Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;**10**:e004052. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004052
89. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, *et al.* Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;**114**:216–225. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500
90. Alba AC, Gaztanaga J, Foroutan F, Thavendiranathan P, Merlo M, Alonso-Rodriguez D, *et al.* Prognostic value of late gadolinium enhancement for the prediction of cardiovascular outcomes in dilated cardiomyopathy: an international, multi-institutional study of the MINICOR group. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:e010105. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010105
91. Leong DP, Chakrabarty A, Shipp N, Molaee P, Madsen PL, Joerg L, *et al.* Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *Eur Heart J* 2012;**33**:640–648. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr391
92. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, *et al.* Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:860–865. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.070
93. Pieles GE, Grosse-Wortmann L, Hader M, Fatah M, Chungsomprasong P, Slorach C, *et al.* Association of echocardiographic parameters of right ventricular remodeling and myocardial performance with modified task force criteria in adolescents with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:e007693. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007693
94. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, *et al.* Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 2008;**133**:1426–1435. https://doi.org/10.1378/chest.07-2784
95. Skold CM, Larsen FF, Rasmussen E, Pehrsson SK, Eklund AG. Determination of cardiac involvement in sarcoidosis by magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography. *J Intern Med* 2002;**252**:465–471. https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01058.x
96. Joyce E, Ninaber MK, Katsanos S, Debonnaire P, Kamperidis V, Bax JJ, *et al.* Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle–tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:51–62. https://doi.org/10.1002/ejhf.205
97. Pagourelias ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, *et al.* Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:e005588. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005588
98. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, *et al.* Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;**98**:1442–1448. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353
99. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, *et al.* Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;**28**:1228–1235. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153
100. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, *et al.* Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:909–920. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011
101. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, *et al.* Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1663–1671. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.070
102. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, *et al.* The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1971–1980. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.035
103. Steeden JA, Quail M, Gotschy A, Mortensen KH, Hauptmann A, Arridge S, *et al.* Rapid whole-heart CMR with single volume super-resolution. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;**22**:56. https://doi.org/10.1186/s12968-020-00651-x
104. Kiblboeck D, Reiter C, Kammler J, Schmit P, Blessberger H, Kellermair J, *et al.* Artefacts in 1.5 Tesla and 3 Tesla cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with leadless cardiac pacemakers. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;**20**:47. https://doi.org/10.1186/s12968-018-0469-4
105. Rajiah P, Kay F, Bolen M, Patel AR, Landeras L. Cardiac magnetic resonance in patients with cardiac implantable electronic devices: challenges and solutions. *J Thorac Imaging* 2020;**35**:W1–W17. https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000462
106. Gandjbakhch E, Dacher JN, Taieb J, Chauvin M, Anselme F, Bartoli A, *et al.* Joint Position Paper of the Working Group of Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology and the French Society of Diagnostic and Interventional Cardiac and Vascular Imaging on magnetic resonance imaging in patients with cardiac electronic implantable devices. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;**113**:473–484.
107. Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, Weltin V, McVeigh D, Gucuk Ipek E, *et al.* Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices. *N Engl J Med* 2017;**377**:2555–2564. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604267
108. Russo RJ, Costa HS, Silva PD, Anderson JL, Arshad A, Biederman RW, *et al.* Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. *N Engl J Med* 2017;**376**:755–764. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603265
109. Gakenheimer-Smith L, Etheridge SP, Niu MC, Ou Z, Presson AP, Whitaker P, *et al.* MRI in pediatric and congenital heart disease patients with CIEDs and epicardial or abandoned leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020;**43**:797–804. https://doi.org/10.1111/pace.13984

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

110. Vigen KK, Reeder SB, Hood MN, Steckner M, Leiner T, Dombroski DA, *et al.* Recommendations for imaging patients with cardiac implantable electronic devices (CIEDs). *J Magn Reson Imaging* 2021;**53**:1311–1317. https://doi.org/10.1002/jmri.27320
111. Bhuva AN, Feuchter P, Hawkins A, Cash L, Boubertakh R, Evanson J, *et al.* MRI for patients with cardiac implantable electronic devices: simplifying complexity with a 'one-stop' service model. *BMJ Qual Saf* 2019;**28**:853–858. https://doi.org/10.1136/bmjqs-2018-009079
112. Seewoster T, Lobe S, Hilbert S, Bollmann A, Sommer P, Lindemann F, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with cardiac implantable electronic devices: best practice and real-world experience. *Europace* 2019;**21**:1220–1228. https://doi.org/10.1093/europace/euz112
113. Stühlinger M, Burri H, Vernooy K, Garcia R, Lenarczyk R, Sultan A, *et al.* EHRA consensus on prevention and management of interference due to medical procedures in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2022;**24**:1512–1537. https://doi.org/10.1093/europace/euac040
114. Primary P, Ian Paterson D, White JA, Butler CR, Connelly KA, Guerra PG, *et al.* 2021 Update on safety of magnetic resonance imaging: joint statement from Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol* 2021;**37**:835–847. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.012
115. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, *et al.* Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;**19**:75. https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8
116. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, *et al.* Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:69–80. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.026
117. Nordin S, Kozor R, Vijapurapu R, Augusto JB, Knott KD, Captur G, *et al.* Myocardial storage, inflammation, and cardiac phenotype in Fabry disease after one year of enzyme replacement therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:e009430. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009430
118. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016;**316**:952–961. https://doi.org/10.1001/jama.2016.12126
119. Andreini D, Dello Russo A, Pontone G, Mushtaq S, Conte E, Perchinunno M, *et al.* CMR for identifying the substrate of ventricular arrhythmia in patients with normal echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:410–421. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.04.023
120. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, *et al.* Outcome in dilated cardiomyopathy related to the extent, location, and pattern of late gadolinium enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:1645–1655. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.015
121. Barison A, Aimo A, Ortalda A, Todiere G, Grigoratos C, Passino C, *et al.* Late gadolinium enhancement as a predictor of functional recovery, need for defibrillator implantation and prognosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;**250**:195–200. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.043
122. Holmstrom M, Kivisto S, Helio T, Jurkko R, Kaartinen M, Antila M, *et al.* Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;**13**:30. https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-30
123. Olivotto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, *et al.* Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:559–566. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.047
124. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, Kwong RY, Desai MY, Dolman SF, *et al.* Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM registry. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2333–2345. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1057
125. Miller RJH, Heidary S, Pavlovic A, Schlachter A, Dash R, Fleischmann D, *et al.* Defining genotype-phenotype relationships in patients with hypertrophic cardiomyopathy using cardiovascular magnetic resonance imaging. *PLoS One* 2019;**14**:e0217612. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217612
126. Quarta G, Husain SI, Flett AS, Sado DM, Chao CY, Tome Esteban MT, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;**15**:16. https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-16
127. Menghetti L, Basso C, Nava A, Angelini A, Thiene G. Spin-echo nuclear magnetic resonance for tissue characterisation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 1996;**76**:467–470. https://doi.org/10.1136/hrt.76.6.467
128. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;**115**:1710–1720. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660241
129. Aquaro GD, Barison A, Todiere G, Grigoratos C, Ait Ali L, Di Bella G, *et al.* Usefulness of combined functional assessment by cardiac magnetic resonance and tissue characterization versus task force criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;**118**:1730–1736. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.056
130. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, *et al.* Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:101–105. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045
131. Masso AH, Uribe C, Willerson JT, Cheong BY, Davis BR. Left ventricular noncompaction detected by cardiac magnetic resonance screening: a reexamination of diagnostic criteria. *Tex Heart Inst J* 2020;**47**:183–193. https://doi.org/10.14503/THIJ-19-7157
132. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, Posch M, Klaassen S, Lehmkuhl L, *et al.* Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol* 2012;**22**:2699–2709. https://doi.org/10.1007/s00330-012-2554-7
133. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, *et al.* Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2010;**31**:1098–1104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp595
134. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, *et al.* Identification and assessment of Anderson–Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:392–398. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000070
135. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson–Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;**18**:14. https://doi.org/10.1186/s12968-016-0233-6
136. Francone M. Role of cardiac magnetic resonance in the evaluation of dilated cardiomyopathy: diagnostic contribution and prognostic significance. *ISRN Radiol* 2014;**2014**:365404. https://doi.org/10.1155/2014/365404
137. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, *et al.* Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017;**5**:28–38. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017
138. Klem I, Klein M, Khan M, Yang EY, Nabi F, Ivanov A, *et al.* Relationship of LVEF and myocardial scar to long-term mortality risk and mode of death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**143**:1343–1358. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048477
139. Rastegar N, Te Riele ASJM, James CA, Bhonsale A, Murray B, Tichnell C, *et al.* Fibrofatty changes: incidence at cardiac MR imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Radiology* 2016;**280**:405–412. https://doi.org/10.1148/radiol.2016150988
140. te Riele ASJM, Bhonsale A, James CA, Rastegar N, Murray B, Burt JR, *et al.* Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1761–1769. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.087
141. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, *et al.* Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;**130**:484–495. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094
142. He D, Ye M, Zhang L, Jiang B. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung* 2018;**47**:122–126. https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2017.10.008
143. Weissler-Snir A, Dorian P, Rakowski H, Care M, Spears D. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy–are there predictors of appropriate therapy? *Heart Rhythm* 2021;**18**:63–70. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.08.009
144. Raman B, Ariga R, Spartera M, Sivalokanathan S, Chan K, Dass S, *et al.* Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:157–167. https://doi.org/10.1093/ehjci/jey135
145. Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, Shah RV, Chen Y, Heydari B, *et al.* T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:415–422. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000333
146. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004;**90**:645–649. https://doi.org/10.1136/hrt.2003.014969
147. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, *et al.* Prognostic value of magnetic resonance phenotype in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2753–2765. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.023

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

148. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Zumbo G, Knight DS, Rosmini S, *et al.* CMR-verified regression of cardiac AL amyloid after chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:152–154. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.012
149. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, Rowczenio D, Gilbertson JA, Whelan CJ, *et al.* Reduction in CMR derived extracellular volume with patisiran indicates cardiac amyloid regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:189–199. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.043
150. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, *et al.* Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:810–819. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.02.006
151. Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, Foote L, Carr-White G, Nagel E. T1 and T2 mapping in recognition of early cardiac involvement in systemic sarcoidosis. *Radiology* 2017;**285**:63–72. https://doi.org/10.1148/radiol.2017162732
152. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, *et al.* Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2012;**97**:842–848. https://doi.org/10.3324/haematol.2011.049957
153. Dalal D, Tandri H, Judge DP, Amat N, Macedo R, Jain R, *et al.* Morphologic variants of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy a genetics–magnetic resonance imaging correlation study. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1289–1299. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.045
154. Stokke MK, Castrini AI, Aneq MA, Jensen HK, Madsen T, Hansen J, *et al.* Absence of ECG Task Force Criteria does not rule out structural changes in genotype positive ARVC patients. *Int J Cardiol* 2020;**317**:152–158. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.095
155. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, *et al.* Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson–Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;**24**:2151–2155. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.017
156. Huurman R, van der Velde N, Schinkel AFL, Hassing HC, Budde RPJ, van Slegtenhorst MA, *et al.* Contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy: the role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;**23**:1144–1154. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac099
157. Valente AM, Lakdawala NK, Powell AJ, Evans SP, Cirino AL, Orav EJ, *et al.* Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;**6**:230–237. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000037
158. Germans T, Russel IK, Gotte MJ, Spreeuwenberg MD, Doevendans PA, Pinto YM, *et al.* How do hypertrophic cardiomyopathy mutations affect myocardial function in carriers with normal wall thickness? Assessment with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;**12**:13. https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-13
159. Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, *et al.* Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2518–2523. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.036
160. Aziz W, Claridge S, Ntalas I, Gould J, de Vecchi A, Razeghi O, *et al.* Emerging role of cardiac computed tomography in heart failure. *ESC Heart Fail* 2019;**6**:909–920. https://doi.org/10.1002/ehf2.12479
161. Galand V, Ghoshhajra B, Szymonifka J, Das S, Leclercq C, Martins RP, *et al.* Utility of computed tomography to predict ventricular arrhythmias in patients with nonischemic cardiomyopathy receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2020;**125**:607–612. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.003
162. Palmisano A, Vignale D, Peretto G, Busnardo E, Calcagno C, Campochiaro C, *et al.* Hybrid FDG-PET/MR or FDG-PET/CT to detect disease activity in patients with persisting arrhythmias after myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:288–292. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.009
163. Wicks EC, Menezes LJ, Barnes A, Mohiddin SA, Sekhri N, Porter JC, *et al.* Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:757–767. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex340
164. Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, *et al.* The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012;**53**:241–248. https://doi.org/10.2967/jnumed.111.090662
165. Bravo PE, Di Carli MF, Dorbala S. Role of PET to evaluate coronary microvascular dysfunction in non-ischemic cardiomyopathies. *Heart Fail Rev* 2017;**22**:455–464. https://doi.org/10.1007/s10741-017-9628-1
166. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, *et al.* Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1076–1084. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073
167. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, *et al.* Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1344–1350. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew325
168. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, *et al.* Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;**133**:2404–2412. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
169. Langer C, Lutz M, Eden M, Ludde M, Hohnhorst M, Gierloff C, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT: a validation study on the detection of intramyocardial fibrosis in consecutive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;**30**:659–667. https://doi.org/10.1007/s10554-013-0358-8
170. Asferg C, Usinger L, Kristensen TS, Abdulla J. Accuracy of multi-slice computed tomography for measurement of left ventricular ejection fraction compared with cardiac magnetic resonance imaging and two-dimensional transthoracic echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;**81**:e757–e762. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.02.002
171. Premaratne M, Shamsaei M, Chow JD, Haddad T, Erthal F, Curran H, *et al.* Using coronary calcification to exclude an ischemic etiology for cardiomyopathy: a validation study and systematic review. *Int J Cardiol* 2017;**230**:518–522. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.068
172. Dweck MR, Abgral R, Trivieri MG, Robson PM, Karakatsanis N, Mani V, *et al.* Hybrid magnetic resonance imaging and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to diagnose active cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:94–107. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.021
173. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, Iso T, Arai M, Oriuchi N, *et al.* Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004;**45**:1989–1998.
174. Besler C, Urban D, Watzka S, Lang D, Rommel KP, Kandolf R, *et al.* Endomyocardial miR-133a levels correlate with myocardial inflammation, improved left ventricular function, and clinical outcome in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:1442–1451. https://doi.org/10.1002/ejhf.579
175. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, *et al.* Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004;**147**:919–923. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.09.020
176. Ardehali H, Howard DL, Hariri A, Qasim A, Hare JM, Baughman KL, *et al.* A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005;**150**:459–463. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.10.006
177. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZJ, *et al.* Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2020; **8**:712–724. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.007
178. Lorenzini M, Norrish G, Field E, Ochoa JP, Cicerchia M, Akhtar MM, *et al.* Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:550–559. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.011
179. Dalal D, James C, Devanagondi R, Tichnell C, Tucker A, Prakasa K, *et al.* Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1416–1424. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.045
180. Claes GR, van Tienen FH, Lindsey P, Krapels IP, Helderman-van den Enden AT, Hoos MB, *et al.* Hypertrophic remodelling in cardiac regulatory myosin light chain (MYL2) founder mutation carriers. *Eur Heart J* 2016;**37**:1815–1822. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv522
181. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, *et al.* Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1290–1297. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.033
182. Tadros R, Francis C, Xu X, Vermeer AMC, Harper AR, Huurman R, *et al.* Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet* 2021;**53**:128–134. https://doi.org/10.1038/s41588-020-00762-2
183. Harper AR, Goel A, Grace C, Thomson KL, Petersen SE, Xu X, *et al.* Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet* 2021;**53**:135–142. https://doi.org/10.1038/s41588-020-00764-0
184. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, *et al.* The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med* 2014;**16**:601–608. https://doi.org/10.1038/gim.2013.204
185. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, Espinosa MA, Navarro M, Gallego-Delgado M, *et al.* Association of genetic variants with outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1682–1699. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.039
186. Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, *et al.* Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1480–1490. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.072
187. Garnier S, Harakalova M, Weiss S, Mokry M, Regitz-Zagrosek V, Hengstenberg C, *et al.* Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23. *Eur Heart J* 2021;**42**:2000–2011. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab030
188. Pua CJ, Tham N, Chin CWL, Walsh R, Khor CC, Toepfer CN, *et al.* Genetic studies of hypertrophic cardiomyopathy in Singaporeans identify variants in TNNI3 and TNNT2

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

that are common in Chinese patients. *Circ Genom Precis Med* 2020;**13**:424–434. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002823
189. Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, *et al.* Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**144**:7–19. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033
190. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, Morales A, Judge DP, Syrris P, *et al.* International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the clinical genome resource framework. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e003273. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003273
191. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, *et al.* Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med* 2019;**12**:e002460. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002460
191a. ClinGen Clinical Genome Resource. https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity (12 July 2023 date last accessed).
192. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, *et al.* ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;**23**:1381–1390. https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3
193. Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, *et al.* Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;**23**:1391–1398. https://doi.org/10.1038/s41436-021-01171-4
194. Watkins H. Time to think differently about sarcomere-negative hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**143**:2415–2417. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053527
195. Kumuthini J, Zick B, Balasopoulou A, Chalikiopoulou C, Dandara C, El-Kamah G, *et al.* The clinical utility of polygenic risk scores in genomic medicine practices: a systematic review. *Hum Genet* 2022;**141**:1697–1704. https://doi.org/10.1007/s00439-022-02452-x
196. Pirruccello JP, Bick A, Wang M, Chaffin M, Friedman S, Yao J, *et al.* Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy. *Nat Commun* 2020;**11**:2254. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15823-7
197. Biddinger KJ, Jurgens SJ, Maamari D, Gaziano L, Choi SH, Morrill VN, *et al.* Rare and common genetic variation underlying the risk of hypertrophic cardiomyopathy in a National Biobank. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:715–722. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1061
198. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;**17**:405–424. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30
199. Kelly MA, Caleshu C, Morales A, Buchan J, Wolf Z, Harrison SM, *et al.* Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med* 2018;**20**:351–359. https://doi.org/10.1038/gim.2017.218
200. Arbustini E, Behr ER, Carrier L, van Duijn C, Evans P, Favalli V, *et al.* Interpretation and actionability of genetic variants in cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Council on cardiovascular genomics. *Eur Heart J* 2022;**43**:1901–1916. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab895
201. National Society of Genetic Counselors Definition Task Force; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006;**15**:77–83. https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3
202. Biesecker BB. Goals of genetic counseling. *Clin Genet* 2001;**60**:323–330. https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.600501.x
203. Ingles J, Yeates L, Semsarian C. The emerging role of the cardiac genetic counselor. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1958–1962. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.07.017
204. Bordet C, Brice S, Maupain C, Gandjbakhch E, Isidor B, Palmyre A, *et al.* Psychosocial impact of predictive genetic testing in hereditary heart diseases: the PREDICT study. *J Clin Med* 2020;**9**:1365. https://doi.org/10.3390/jcm9051365
205. Ingles J. Psychological issues in managing families with inherited cardiovascular diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;**10**:a036558. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036558
206. Edwards A, Gray J, Clarke A, Dundon J, Elwyn G, Gaff C, *et al.* Interventions to improve risk communication in clinical genetics: systematic review. *Patient Educ Couns* 2008;**71**:4–25. https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.11.026
207. Austin J, Semaka A, Hadjipavlou G. Conceptualizing genetic counseling as psychotherapy in the era of genomic medicine. *J Genet Couns* 2014;**23**:903–909. https://doi.org/10.1007/s10897-014-9728-1
208. Michie S, Marteau TM, Bobrow M. Genetic counselling: the psychological impact of meeting patients' expectations. *J Med Genet* 1997;**34**:237–241. https://doi.org/10.1136/jmg.34.3.237
209. Ison HE, Ware SM, Schwantes-An TH, Freeze S, Elmore L, Spoonamore KG. The impact of cardiovascular genetic counseling on patient empowerment. *J Genet Couns* 2019;**28**:570–577. https://doi.org/10.1002/jgc4.1050
210. Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K. Public Professional Policy Committee (PPPC) of the European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009;**17**:711–719. https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.25
211. Ormondroyd E, Oates S, Parker M, Blair E, Watkins H. Pre-symptomatic genetic testing for inherited cardiac conditions: a qualitative exploration of psychosocial and ethical implications. *Eur J Hum Genet* 2014;**22**:88–93. https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.81
212. Spanaki A, O'Curry S, Winter-Beatty J, Mead-Regan S, Hawkins K, English J, *et al.* Psychosocial adjustment and quality of life in children undergoing screening in a specialist paediatric hypertrophic cardiomyopathy clinic. *Cardiol Young* 2016;**26**:961–967. https://doi.org/10.1017/S1047951115001717
213. Ingles J, Semsarian C. Conveying a probabilistic genetic test result to families with an inherited heart disease. *Heart Rhythm* 2014;**11**:1073–1078. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.017
214. Whyte S, Green A, McAllister M, Shipman H. Family communication in inherited cardiovascular conditions in Ireland. *J Genet Couns* 2016;**25**:1317–1326. https://doi.org/10.1007/s10897-016-9974-5
215. Daly MB, Montgomery S, Bingler R, Ruth K. Communicating genetic test results within the family: is it lost in translation? A survey of relatives in the randomized six-step study. *Fam Cancer* 2016;**15**:697–706. https://doi.org/10.1007/s10689-016-9889-1
216. Burns C, McGaughran J, Davis A, Semsarian C, Ingles J. Factors influencing uptake of familial long QT syndrome genetic testing. *Am J Med Genet A* 2016;**170A**:418–425. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37455
217. Kaphingst KA, Blanchard M, Milam L, Pokharel M, Elrick A, Goodman MS. Relationships between health literacy and genomics-related knowledge, self-efficacy, perceived importance, and communication in a medically underserved population. *J Health Commun* 2016;**21**:58–68. https://doi.org/10.1080/10810730.2016.1144661
218. Yeates L, McDonald K, Burns C, Semsarian C, Carter S, Ingles J. Decision-making and experiences of preimplantation genetic diagnosis in inherited heart diseases: a qualitative study. *Eur J Hum Genet* 2022;**30**:187–193. https://doi.org/10.1038/s41431-021-00963-1
219. Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, Helm BM, Kannankeril PJ, Semsarian C, *et al.* Genetic testing for heritable cardiovascular diseases in pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e000086. https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000086
220. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;**45**:16–26. https://doi.org/10.1002/uog.14636
221. Meiser B, Irle J, Lobb E, Barlow-Stewart K. Assessment of the content and process of genetic counseling: a critical review of empirical studies. *J Genet Couns* 2008;**17**:434–451. https://doi.org/10.1007/s10897-008-9173-0
222. Waddell-Smith KE, Donoghue T, Oates S, Graham A, Crawford J, Stiles MK, *et al.* Inpatient detection of cardiac-inherited disease: the impact of improving family history taking. *Open Heart* 2016;**3**:e000329. https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000329
223. Murray B, Tichnell C, Burch AE, Calkins H, James CA. Strength of the genetic counselor: patient relationship is associated with extent of increased empowerment in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Genet Couns* 2022;**31**:388–397. https://doi.org/10.1002/jgc4.1499
224. Ingles J, Lind JM, Phongsavan P, Semsarian C. Psychosocial impact of specialized cardiac genetic clinics for hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med* 2008;**10**:117–120. https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181612cc7
225. Furqan A, Arscott P, Girolami F, Cirino AL, Michels M, Day SM, *et al.* Care in specialized centers and data sharing increase agreement in hypertrophic cardiomyopathy genetic test interpretation. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001700. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001700
226. Reuter C, Grove ME, Orland K, Spoonamore K, Caleshu C. Clinical cardiovascular genetic counselors take a leading role in team-based variant classification. *J Genet Couns* 2018;**27**:751–760. https://doi.org/10.1007/s10897-017-0175-7
227. Ingles J, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;**98**:625–630. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300368
228. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, *et al.* DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010;**31**:926–935. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq067
229. Catchpool M, Ramchand J, Martyn M, Hare DL, James PA, Trainer AH, *et al.* A cost-effectiveness model of genetic testing and periodical clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy. *Genet Med* 2019;**21**:2815–2822. https://doi.org/10.1038/s41436-019-0582-2
230. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, *et al.* Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;**8**:437–446. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.001003
231. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, *et al.* Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015;**17**:880–888. https://doi.org/10.1038/gim.2014.205
232. Ingles J, Yeates L, O'Brien L, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, *et al.* Genetic testing for inherited heart diseases: longitudinal impact on health-related quality of life. *Genet Med* 2012;**14**:749–752. https://doi.org/10.1038/gim.2012.47
233. Friess MR, Marino BS, Cassedy A, Wilmot I, Jefferies JL, Lorts A. Health-related quality of life assessment in children followed in a cardiomyopathy clinic. *Pediatr Cardiol* 2015;**36**:516–523. https://doi.org/10.1007/s00246-014-1042-z
234. Wakefield CE, Hanlon LV, Tucker KM, Patenaude AF, Signorelli C, McLoone JK, *et al.* The psychological impact of genetic information on children: a systematic review. *Genet Med* 2016;**18**:755–762. https://doi.org/10.1038/gim.2015.181
235. Christian S, Somerville M, Taylor S, Atallah J. When to offer predictive genetic testing to children at risk of an inherited arrhythmia or cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2018;**11**:e002300. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002300
236. MacLeod R, Beach A, Henriques S, Knopp J, Nelson K, Kerzin-Storrar L. Experiences of predictive testing in young people at risk of Huntington's disease, familial cardiomyopathy or hereditary breast and ovarian cancer. *Eur J Hum Genet* 2014;**22**:396–401. https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.143
237. Knight LM, Miller E, Kovach J, Arscott P, von Alvensleben JC, Bradley D, *et al.* Genetic testing and cascade screening in pediatric long QT syndrome and hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2020;**17**:106–112. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.015
238. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, *et al.* Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation* 2018;**138**:1387–1398. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200
239. Marey I, Fressart V, Rambaud C, Fornes P, Martin L, Grotto S, *et al.* Clinical impact of post-mortem genetic testing in cardiac death and cardiomyopathy. *Open Med (Wars)* 2020;**15**:435–446. https://doi.org/10.1515/med-2020-0150
240. Isbister JC, Nowak N, Butters A, Yeates L, Gray B, Sy RW, *et al.* "Concealed cardiomyopathy" as a cause of previously unexplained sudden cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2021;**324**:96–101. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.031
241. Dellefave-Castillo LM, Cirino AL, Callis TE, Esplin ED, Garcia J, Hatchell KE, *et al.* Assessment of the diagnostic yield of combined cardiomyopathy and arrhythmia genetic testing. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:966–974. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2455
242. Williams N, Manderski E, Stewart S, Bao R, Tang Y. Lessons learned from testing cardiac channelopathy and cardiomyopathy genes in individuals who died suddenly: a two-year prospective study in a large medical examiner's office with an in-house molecular genetics laboratory and genetic counseling services. *J Genet Couns* 2020;**29**:293–302. https://doi.org/10.1002/jgc4.1157
243. Isbister JC, Nowak N, Yeates L, Singer ES, Sy RW, Ingles J, *et al.* Concealed cardiomyopathy in autopsy-inconclusive cases of sudden cardiac death and implications for families. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:2057–2068. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.029
244. Michie S, Bobrow M, Marteau TM. Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. *J Med Genet* 2001;**38**:519–526. https://doi.org/10.1136/jmg.38.8.519
245. Rath A, Weintraub R. Overview of cardiomyopathies in childhood. *Front Pediatr* 2021;**9**:708732. https://doi.org/10.3389/fped.2021.708732
246. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, *et al.* Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**140**:e9–e68. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000682
247. Kindel SJ, Miller EM, Gupta R, Cripe LH, Hinton RB, Spicer RL, *et al.* Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012;**18**:396–403. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.01.017
248. Norrish G, Field E, McLeod K, Ilina M, Stuart G, Bhole V, *et al.* Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J* 2019;**40**:986–993. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy798
249. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, *et al.* Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;**296**:1867–1876. https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1867
250. Shamszad P, Hall M, Rossano JW, Denfield SW, Knudson JD, Penny DJ, *et al.* Characteristics and outcomes of heart failure-related intensive care unit admissions in children with cardiomyopathy. *J Card Fail* 2013;**19**:672–677. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.08.006
251. Pelliccia F, Alfieri O, Calabro P, Cecchi F, Ferrazzi P, Gragnano F, *et al.* Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: towards the HCM Heart Team. *Int J Cardiol* 2020;**304**:86–92. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.021
252. Law SP, Oron AP, Kemna MS, Albers EL, McMullan DM, Chen JM, *et al.* Comparison of transplant waitlist outcomes for pediatric candidates supported by ventricular assist devices versus medical therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2018;**19**:442–450. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001503
253. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, *et al.* Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007;**28**:1319–1325. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl416
254. Yunis KA, Bitar FF, Hayek P, Mroueh SM, Mikati M. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol* 1999;**16**:17–21. https://doi.org/10.1055/s-2007-993830
255. Brickman WJ, Silverman BL. Cardiovascular effects of growth hormone. *Endocrine* 2000;**12**:153–161. https://doi.org/10.1385/ENDO:12:2:153
256. Monda E, Rubino M, Lioncino M, Di Fraia F, Pacileo R, Verrillo F, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in children: pathophysiology, diagnosis, and treatment of non-sarcomeric causes. *Front Pediatr* 2021;**9**:632293. https://doi.org/10.3389/fped.2021.632293
257. Fourey D, Care M, Siminovitch KA, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, *et al.* Prevalence and clinical implication of double mutations in hypertrophic cardiomyopathy: revisiting the gene-dose effect. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001685. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001685
258. Kaltenecker E, Schleihauf J, Meierhofer C, Shehu N, Mkrtchyan N, Hager A, *et al.* Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;**9**:S299–S309. https://doi.org/10.21037/cdt.2019.05.01
259. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, *et al.* A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;**148**:671–676.e2. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.033
260. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;**184**:73–80. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31765
261. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol* 2015;**39**:13–19. https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2015.01.002
262. Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, *et al.* Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int J Cardiol* 2017;**245**:92–98. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.068
263. Lioncino M, Monda E, Verrillo F, Moscarella E, Calcagni G, Drago F, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies: diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management. *Heart Fail Clin* 2022;**18**:19–29. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.004
264. Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, Grutter G, Baban A, Versacci P, *et al.* Clinical presentation and natural history of hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Fail Clin* 2018;**14**:225–235. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.12.005
265. Poterucha JT, Johnson JN, O'Leary PW, Connolly HM, Niaz T, Maleszewski JJ, *et al.* Surgical ventricular septal myectomy for patients with Noonan syndrome and symptomatic left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2015;**116**:1116–1121. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.06.037
266. Hemmati P, Dearani JA, Daly RC, King KS, Ammash NM, Cetta F, *et al.* Early outcomes of cardiac surgery in patients with Noonan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**31**:507–513. https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.12.004
267. Moran AM, Colan SD. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 1998;**8**:310–319. https://doi.org/10.1017/S1047951100006818
268. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;**372**:1342–1353. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61555-X
269. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, *et al.* Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;**68**:99–109. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04
270. Tanaka M, Ino H, Ohno K, Hattori K, Sato W, Ozawa T, *et al.* Mitochondrial mutation in fatal infantile cardiomyopathy. *Lancet* 1990;**336**:1452. https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93162-I
271. Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, Oldfors A, Holme E, Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J* 2003;**24**:280–288. https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00387-1
272. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, *et al.* Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;**352**:362–372. https://doi.org/10.1056/NEJMoa033349
273. Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idriss SF, *et al.* Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006;**8**:297–301. https://doi.org/10.1097/01.gim.0000195896.04069.5f
274. Schoser B, Attarian S, Borges J, Bouhour F, Chien Y, Choi Y, *et al.* Efficacy and safety results of the avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients. *Eur J Neurol* 2021;**28**:68–68.
275. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;**362**:1396–1406. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909859

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

276. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, *et al.* Pediatric cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;**121**:855–873. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309386
277. Chang RR, Allada V. Electrocardiographic and echocardiographic features that distinguish anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2001;**22**:3–10. https://doi.org/10.1007/s002460010142
278. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, *et al.* The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1914–1931. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm456
279. Law YM, Lal AK, Chen S, Cihakova D, Cooper LT Jr, Deshpande S, *et al.* Diagnosis and management of myocarditis in children: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;**144**:e123–e135. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001001
280. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, *et al.* Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;**341**:1715–1724. https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412302
281. Towbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, *et al.* X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation* 1993;**87**:1854–1865. https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.6.1854
282. D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, *et al.* A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart* 2017;**103**:1770–1779. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311269
283. Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin* 2010;**6**:453–469. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2010.06.005
284. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015;**386**:813–825. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4
285. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, *et al.* Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003;**108**:2672–2678. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000100664.10777.B8
286. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, *et al.* Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012;**126**:1237–1244. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104638
287. Pinto JR, Parvatiyar MS, Jones MA, Liang J, Potter JD. A troponin T mutation that causes infantile restrictive cardiomyopathy increases Ca^{2+} sensitivity of force development and impairs the inhibitory properties of troponin. *J Biol Chem* 2008;**283**:2156–2166. https://doi.org/10.1074/jbc.M707066200
288. Peled Y, Gramlich M, Yoskovitz G, Feinberg MS, Afek A, Polak-Charcon S, *et al.* Titin mutation in familial restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;**171**:24–30. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.037
289. Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, *et al.* Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003;**111**:209–216. https://doi.org/10.1172/JCI200316336
290. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004;**13**:185–194. https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.03.609
291. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, *et al.* Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;**355**:2119–2124. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02379-5
292. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol* 1998;**39**:418–421. https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70317-2
293. Smedsrud MK, Chivulescu M, Forsa MI, Castrini I, Aabel EW, Rootwelt-Norberg C, *et al.* Highly malignant disease in childhood-onset arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2022;**43**:4694–4703. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac485
294. Kontorovich AR, Patel N, Moscati A, Richter F, Peter I, Purevjav E, *et al.* Myopathic cardiac genotypes increase risk for myocarditis. *JACC Basic Transl Sci* 2021;**6**:584–592. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.06.001
295. Poller W, Haas J, Klingel K, Kuhnisch J, Gast M, Kaya Z, *et al.* Familial recurrent myocarditis triggered by exercise in patients with a truncating variant of the desmoplakin gene. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e015289. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015289
296. Martins D, Ovaert C, Khraiche D, Boddaert N, Bonnet D, Raimondi F. Myocardial inflammation detected by cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a paediatric case series. *Int J Cardiol* 2018;**271**:81–86. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.116
297. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, Celeghin R, Bueno Marinas M, Giorgi B, *et al.* 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace* 2021;**23**:907–917. https://doi.org/10.1093/europace/euaa343
298. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol* 2012;**33**:1295–1300. https://doi.org/10.1007/s00246-012-0306-8
299. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, *et al.* 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;**43**:3997–4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262
300. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;**41**:407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425
301. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; **39**:1883–1948. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037
302. Ahmad F, Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiac remodeling. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;**6**:185–216. https://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162132
303. Ferro MD, Stolfo D, Altinier A, Gigli M, Perrieri M, Ramani F, *et al.* Association between mutation status and left ventricular reverse remodelling in dilated cardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**:1704–1710. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311017
304. de Boer RA, Heymans S, Backs J, Carrier L, Coats AJS, Dimmeler S, *et al.* Targeted therapies in genetic dilated and hypertrophic cardiomyopathies: from molecular mechanisms to therapeutic targets. A position paper from the Heart Failure Association (HFA) and the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:406–420.
305. Oghina S, Bougouin W, Bezard M, Kharoubi M, Komajda M, Cohen-Solal A, *et al.* The impact of patients with cardiac amyloidosis in HFpEF trials. *JACC Heart Fail* 2021;**9**:169–178. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.12.005
306. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, *et al.* Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021;**3**:S1071-9164(21)00050-6. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022
307. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, *et al.* Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;**393**:61–73. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X
308. Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, Faggiano P, Masson S, Latini R, *et al.* Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and preclinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:1102–1112. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft098
309. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, *et al.* A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016;**351**:617–621. https://doi.org/10.1126/science.aad3456
310. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, *et al.* Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol* 2017;**58**:303–312. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.01.001
311. Loss KL, Shaddy RE, Kantor PF. Recent and upcoming drug therapies for pediatric heart failure. *Front Pediatr* 2021;**9**:681224. https://doi.org/10.3389/fped.2021.681224
312. Arya A, Azad S, Sitaraman R. Angiotensin receptor and neprylisin inhibitor: a new drug in pediatric cardiologist's armamentarium. *Ann Pediatr Cardiol* 2020;**13**:334–336. https://doi.org/10.4103/apc.APC_9_20
313. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Coccolo F, Ragni L, *et al.* Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;**101**:387–392. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.09.085
314. Bograd AJ, Mital S, Schwarzenberger JC, Mosca RS, Quaegebeur JM, Addonizio LJ, *et al.* Twenty-year experience with heart transplantation for infants and children with restrictive cardiomyopathy: 1986–2006. *Am J Transplant* 2008;**8**:201–207. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02027.x
315. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivotto I, Ashley EA, Michels M, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry. *Circulation* 2020;**141**:1371–1383. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044366
316. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:1269–1275. https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.09.018
317. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, *et al.* The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;**38**:1056–1066. https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

318. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report–2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;**32**:951–964. https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.006
319. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, *et al.* The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:1–23. https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023
320. Bansal A, Akhtar F, Desai S, Velasco-Gonzalez C, Bansal A, Teagle A, *et al.* Six-month outcomes in postapproval HeartMate3 patients: a single-center US experience. *J Card Surg* 2022;**37**:1907–1914. https://doi.org/10.1111/jocs.16452
321. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, *et al.* A fully magnetically levitated left ventricular assist device – final report. *N Engl J Med* 2019;**380**:1618–1627. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900486
322. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno C, *et al.* Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* 2018;**378**:1386–1395. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800866
323. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, *et al.* Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J* 2020;**41**:3801–3809. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa639
324. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, *et al.* Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;**34**:1495–1504. https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.003
325. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, *et al.* Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of Congestive Heart Failure Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1435–1443. https://doi.org/10.1056/NEJMoa012175
326. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, *et al.* Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:741–747. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.063
327. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, *et al.* Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;**361**:2241–2251. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909938
328. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, *et al.* Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the multicenter study of MagLev technology in patients undergoing mechanical circulatory support therapy with HeartMate 3 (MOMENTUM 3) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:411–419. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5323
329. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, *et al.* Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;**7**:3–11. https://doi.org/10.21037/acs.2017.09.18
330. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, *et al.* Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1751–1757. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.053
331. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, *et al.* The Cardiomyopathy registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2018;**39**:1784–1793. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx819
332. Mizia-Stec K, Caforio ALP, Charron P, Gimeno JR, Elliott P, Kaski JP, *et al.* Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail* 2020;**7**:3601–3609. https://doi.org/10.1002/ehf2.12854
333. Gimeno JR, Elliott PM, Tavazzi L, Tendera M, Kaski JP, Laroche C, *et al.* Prospective follow-up in various subtypes of cardiomyopathies: insights from the ESC EORP Cardiomyopathy Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;**7**:134–142. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa075
334. Fauchier L, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Spiesser P, Pierre B, *et al.* Ischemic stroke in patients with hypertrophic cardiomyopathy according to presence or absence of atrial fibrillation. *Stroke* 2022;**53**:497–504. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034213
335. Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lip GYH. Atrial fibrillation in patients with cardiomyopathy: prevalence and clinical outcomes from real-world data. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e021970. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021970
336. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612
337. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:627–628. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.153
338. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway. *Am J Med* 2018;**131**:1359–1366.e6. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.06.012
339. Yoon M, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, *et al.* Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;**119**:1695–1703. https://doi.org/10.1055/s-0039-1693516
340. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GYH. ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO-AF study. *Am J Med* 2019;**132**:856–861. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.003
341. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;**94**:1261–1267. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022
342. Proietti M, Lip GYH, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, *et al.* Relation of outcomes to ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway adherent care in European patients with atrial fibrillation: an analysis from the ESC-EHRA EORP Atrial Fibrillation General Long-Term (AFGen LT) Registry. *Europace* 2021;**23**:174–183. https://doi.org/10.1093/europace/euaa274
343. Pastori D, Menichelli D, Violi F, Pignatelli P, Lip GYH; ATHERO-AF study group. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) pathway and cardiac complications in atrial fibrillation: a potential sex-based difference. The ATHERO-AF study. *Eur J Intern Med* 2021;**85**:80–85. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.12.011
344. Stevens D, Harrison SL, Kolamunnage-Dona R, Lip GYH, Lane DA. The Atrial Fibrillation Better Care pathway for managing atrial fibrillation: a review. *Europace* 2021;**23**:1511–1527. https://doi.org/10.1093/europace/euab092
345. Yao Y, Guo Y, Lip GYH; mAF-App II Trial investigators. The effects of implementing a mobile health-technology supported pathway on atrial fibrillation-related adverse events among patients with multimorbidity: the mAFA-II randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021;**4**:e2140071. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.40071
346. Romiti GF, Pastori D, Rivera-Caravaca JM, Ding WY, Gue YX, Menichelli D, *et al.* Adherence to the 'Atrial Fibrillation Better Care' Pathway in patients with atrial fibrillation: impact on clinical outcomes–a systematic review and meta-analysis of 285,000 patients. *Thromb Haemost* 2022;**122**:406–414. https://doi.org/10.1055/a-1515-9630
347. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, *et al.* Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;**39**:2987–2996. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx739
348. Wang YF, Jiang C, He L, Du X, Sang CH, Long DY, *et al.* Integrated care of atrial fibrillation using the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway improves clinical outcomes in Chinese population: an analysis from the Chinese atrial fibrillation registry. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:762245. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.762245
349. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Comprehensive management with the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in clinically complex patients with atrial fibrillation: a post hoc ancillary analysis from the AFFIRM trial. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e014932. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014932
350. Gumprecht J, Domek M, Proietti M, Li YG, Asaad N, Rashed W, *et al.* Compliance of atrial fibrillation treatment with the Atrial fibrillation Better Care (ABC) pathway improves the clinical outcomes in the Middle East population: a report from the Gulf Survey of Atrial Fibrillation Events (SAFE) registry. *J Clin Med* 2020;**9**:1286. https://doi.org/10.3390/jcm9051286
351. Proietti M, Vitolo M, Lip GYH. Integrated care and outcomes in patients with atrial fibrillation and comorbidities. *Eur J Clin Invest* 2021;**51**:e13498. https://doi.org/10.1111/eci.13498
352. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Martinez-Montesinos L, Vicente V, Lip GYH, Marin F. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) pathway and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: the prospective Murcia AF Project Phase II Cohort. *J Gen Intern Med* 2023;**38**:315–323. https://doi.org/10.1007/s11606-022-07567-5
353. Vitolo M, Proietti M, Malavasi VL, Bonini N, Romiti GF, Imberti JF, *et al.* Adherence to the "Atrial fibrillation Better Care" (ABC) pathway in patients with atrial fibrillation and cancer: a report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in atrial fibrillation (EORP-AF) General Long-Term Registry. *Eur J Intern Med* 2022;**105**:54–62. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.004
354. Patel SM, Palazzolo MG, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E, Lanz HJ, *et al.* Evaluation of the atrial fibrillation better care pathway in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Europace* 2022;**24**:1730–1738. https://doi.org/10.1093/europace/euac082

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

355. Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Lip GYH, *et al.* Application of the simple atrial fibrillation better care pathway for integrated care management in frail patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Arrhythm* 2020;**36**:668–677. https://doi.org/10.1002/joa3.12364
356. Romiti GF, Proietti M, Vitolo M, Bonini N, Fawzy AM, Ding WY, *et al.* Clinical complexity and impact of the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in patients with atrial fibrillation: a report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in AF General Long-Term Registry. *BMC Med* 2022;**20**:326. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02526-7
357. Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, *et al.* The effect of integrated care management on dementia in atrial fibrillation. *J Clin Med* 2020;**9**:1696. https://doi.org/10.3390/jcm9061696
358. Kotalczyk A, Guo Y, Stefil M, Wang Y, Lip GYH, Chi ORI. Effects of the atrial fibrillation better care pathway on outcomes among clinically complex Chinese patients with atrial fibrillation with multimorbidity and polypharmacy: a report from the ChiOTEAF registry. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024319. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024319
359. Esteve-Pastor MA, Ruiz-Ortiz M, Muniz J, Roldan-Rabadan I, Otero D, Cequier A, *et al.* Impact of integrated care management on clinical outcomes in atrial fibrillation patients: a report from the FANTASIIA registry. *Front Cardiovasc Med* 2022;**9**:856222. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.856222
360. Guo Y, Imberti JF, Kotalczyk A, Wang Y, Lip GYH, Chi ORI. 4S-AF scheme and ABC pathway guided management improves outcomes in atrial fibrillation patients. *Eur J Clin Invest* 2022;**52**:e13751. https://doi.org/10.1111/eci.13751
361. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, *et al.* Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:1523–1534. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.052
362. Guo Y, Guo J, Shi X, Yao Y, Sun Y, Xia Y, *et al.* Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: a report from the mAFA-II trial long-term extension cohort. *Eur J Intern Med* 2020;**82**:105–111. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.024
363. Koniaris LS, Goldhaber SZ. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:745–748. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00003-5
364. Eapen ZJ, Mi X, Fonarow GC, Setoguchi S, Piccini JP, Mills RM, *et al.* Anticoagulation and clinical outcomes in heart failure patients with atrial fibrillation: findings from the ADHERE registry. *J Atr Fibrillation* 2013;**6**:953.
365. Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014;**100**:465–472. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304276
366. Camm CF, Camm AJ. Atrial fibrillation and anticoagulation in hypertrophic cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017;**6**:63–68. https://doi.org/10.15420/aer.2017:4:2
367. Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, Rader F. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a review. *Heart Rhythm* 2021;**18**:297–302. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.018
368. van Rijsingen IAW, Bakker A, Azim D, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, *et al.* Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol* 2013;**168**:472–477. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.118
369. Guttmann OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, *et al.* Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:837–845. https://doi.org/10.1002/ejhf.316
370. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, *et al.* Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:895–905. https://doi.org/10.1002/ejhf.2198
371. Jung H, Yang P-S, Sung J-H, Jang E, Yu HT, Kim T-H, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: prevalence and associated stroke risks in a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;**119**:285–293. https://doi.org/10.1055/s-0038-1676818
372. Jung H, Sung J-H, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, *et al.* Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2409–2411. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.098
373. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Saturi G, Renju M, *et al.* Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1387–1396. https://doi.org/10.1002/ejhf.2566
374. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, *et al.* Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest* 2019;**155**:354–363. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.009
375. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;**42**:1554–1568. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072
376. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;**383**:955–962. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0
377. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1192–1200. https://doi.org/10.1002/ejhf.343
378. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and bleeding risks in NOAC- and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:3020–3021. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.026
379. Lee HJ, Kim HK, Jung JH, Han KD, Lee H, Park JB, *et al.* Novel oral anticoagulants for primary stroke prevention in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2019;**50**:2582–2586. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026048
380. Lin Y, Xiong H, Su J, Lin J, Zhou Q, Lin M, *et al.* Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy with non-valvular atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2022;**37**:1224–1231. https://doi.org/10.1007/s00380-022-02021-2
381. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, *et al.* Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;**362**:1363–1373. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337
382. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, *et al.* Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;**8**:935–942. https://doi.org/10.1093/europace/eul106
383. Sartipy U, Savarese G, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:471–479. https://doi.org/10.1002/ejhf.1389
384. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R, DeVore AD, Heidenreich PA, Yancy CW, *et al.* Strict versus lenient versus poor rate control among patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol* 2020;**125**:894–900. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.025
385. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;**388**:818–828. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31258-2
386. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, *et al.* Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2885–2896. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.001
387. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, *et al.* Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;**324**:2497–2508. https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138
388. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, *et al.* A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J* 2018;**39**:3999–4008. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy555
389. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E, *et al.* AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:4731–4739. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab569
390. Huang W, Wang S, Su L, Fu G, Su Y, Chen K, *et al.* His-bundle pacing vs biventricular pacing following atrioventricular nodal ablation in patients with atrial fibrillation and reduced ejection fraction: a multicenter, randomized, crossover study–The ALTERNATIVE-AF trial. *Heart Rhythm* 2022;**19**:1948–1955. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.07.009
391. Guttmann OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, *et al.* Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**:672–678. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309672
392. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, *et al.* Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;**384**:305–315. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029980
393. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, *et al.* Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;**384**:316–324. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029554
394. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;**13**:329–345. https://doi.org/10.1093/europace/euq450
395. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, *et al.* Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2678–2687. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800456
396. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, *et al.* Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:2268–2276. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109867
397. Providencia R, Elliott P, Patel K, McCready J, Babu G, Srinivasan N, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016;**102**:1533–1543. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309406
398. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, *et al.* Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:1261–1274. https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693
399. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, *et al.* Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device. Results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;**133**:1637–1644. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406
400. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, *et al.* Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation* 2021;**143**:1377–1390. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991
401. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;**378**:417–427. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855
402. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, *et al.* Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;**383**:1305–1316. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422
403. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, Suling A, Brandes A, Breithardt G, *et al.* Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 2021;**144**:845–858. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323
404. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, *et al.* Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;**359**:1778–1785. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708234
405. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, *et al.* Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;**97**:740–747. https://doi.org/10.1136/hrt.2010.207340
406. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, *et al.* A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1894–1903. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.069
407. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, *et al.* A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:31–38. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000806
408. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, *et al.* Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1949–1961. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.041
409. Romero J, Gabr M, Alviz I, Briceno D, Diaz JC, Rodriguez D, *et al.* Improved survival in patients with atrial fibrillation and heart failure undergoing catheter ablation compared to medical treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;**33**:2356–2366. https://doi.org/10.1111/jce.15622
410. Androulakis E, Sohrabi C, Briasoulis A, Bakogiannis C, Saberwal B, Siasos G, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022;**11**:288. https://doi.org/10.3390/jcm11020288
411. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, *et al.* Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:1009–1014. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01192.x
412. Bassiouny M, Lindsay BD, Lever H, Saliba W, Klein A, Banna M, *et al.* Outcomes of non-pharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2015;**12**:1438–1447. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.042
413. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, *et al.* Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2017;**136**:2420–2436. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267
414. Chen X, Dong JZ, Du X, Wu JH, Yu RH, Long DY, *et al.* Long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;**29**:951–957. https://doi.org/10.1111/jce.13645
415. Di Donna P, Olivotto I, Delcre SDL, Caponi D, Scaglione M, Nault I, *et al.* Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace* 2010;**12**:347–355. https://doi.org/10.1093/europace/euq013
416. Santangeli P, Di Biase L, Themistoclakis S, Raviele A, Schweikert RA, Lakkireddy D, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and mechanisms of arrhythmia recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:1089–1094. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000339
417. Ha HS, Wang N, Wong S, Phan S, Liao J, Kumar N, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy patients: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;**44**:161–170. https://doi.org/10.1007/s10840-015-0047-8
418. Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, Lin G, Lu YH, Chen BT, *et al.* Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2016;**18**:508–520. https://doi.org/10.1093/europace/euv339
419. Lapenna E, Pozzoli A, De Bonis M, La Canna G, Nisi T, Nascimbene S, *et al.* Mid-term outcomes of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;**51**:1112–1118. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx017
420. Gasperetti A, James CA, Chen L, Schenker N, Casella M, Kany S, *et al.* Efficacy of catheter ablation for atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy–a multicenter study. *J Clin Med* 2021;**10**:4962. https://doi.org/10.3390/jcm10214962
421. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, *et al.* Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:301–307. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01727-2
422. Losi M-A, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, *et al.* Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;**94**:895–900. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.024
423. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001002. https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001002
424. Klopotowski M, Kwapiszewska A, Kukula K, Jamiolkowski J, Dabrowski M, Derejko P, *et al.* Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2018;**41**:1336–1340. https://doi.org/10.1002/clc.23050
425. Choi Y-J, Choi E-K, Han K-D, Jung J-H, Park J, Lee E, *et al.* Temporal trends of the prevalence and incidence of atrial fibrillation and stroke among Asian patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2018;**273**:130–135. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.038
426. Yeung C, Enriquez A, Suarez-Fuster L, Baranchuk A. Atrial fibrillation in patients with inherited cardiomyopathies. *Europace* 2019;**21**:22–32. https://doi.org/10.1093/europace/euy064
427. Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, Wang W, Link MS, Maron MS, *et al.* Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;**119**:1862–1865. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.040
428. van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, Michels M, Schinkel AF. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;**119**:100–105. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.092
429. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophie cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;**15**:1279–1285. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80014-2
430. Gaita F, Di Donna P, Olivotto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, *et al.* Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1575–1581. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.087
431. Zheng S, Jiang W, Dai J, Li K, Shi H, Wu W, *et al.* Five-year outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;**31**:621–628. https://doi.org/10.1111/jce.14349
432. Cao ZJ, Guo XG, Sun Q, Yang JD, Wei HQ, Zhang S, *et al.* Pulmonary vein isolation implemented by second-generation cryoballoon for treating hypertrophic cardiomyopathy patients with symptomatic atrial fibrillation: a case-control study. *J Geriatr Cardiol* 2020;**17**:476–485.
433. Castagno D, Di Donna P, Olivotto I, Frontera A, Calo L, Scaglione M, *et al.* Transcatheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: long-term results and clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;**32**:657–666. https://doi.org/10.1111/jce.14880
434. Dinshaw L, Munkler P, Schaffer B, Klatt N, Jungen C, Dickow J, *et al.* Ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: treatment strategy, characteristics of consecutive atrial tachycardia and long-term outcome. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e017451. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017451
435. Creta A, Elliott P, Earley MJ, Dhinoja M, Finlay M, Sporton S, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a European observational multicentre study. *Europace* 2021;**23**:1409–1417. https://doi.org/10.1093/europace/euab022
436. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:186–194. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00434-8
437. Bourfiss M, Riele ASJMT, Mast TP, Cramer MJ, Heijden JF, Veen TABV, *et al.* Influence of genotype on structural atrial abnormalities and atrial fibrillation or flutter in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;**27**:1420–1428. https://doi.org/10.1111/jce.13094
438. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, *et al.* Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiolaminopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1250–1260. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.044
439. Van Rijsingen IAW, Nannenberg EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, *et al.* Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:376–384. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs191
440. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, *et al.* Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2299–2307. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.058
441. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, *et al.* Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J* 2017;**39**:853–860. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx596
442. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, *et al.* Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail* 2018;**6**:689–697. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.005
443. Zafrir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, *et al.* Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J* 2018;**39**:4277–4284. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626
444. Cikes M, Planinc I, Claggett B, Cunningham J, Milicic D, Sweitzer N, *et al.* Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the PARAGON-HF trial. *JACC Heart Fail* 2022;**10**:336–346. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.01.018
445. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, *et al.* Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;**152**:86–92. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.06.036
446. Aldaas OM, Lupercio F, Darden D, Mylavarapu PS, Malladi CL, Han FT, *et al.* Meta-analysis of the usefulness of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2021;**142**:66–73. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.11.039
447. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;**106**:720–722. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.04.031
448. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Te Riele ASJM, *et al.* Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;**10**:1661–1668. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.08.032
449. Saguner AM, Brunckhorst C, Duru F. Atrial arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy: at the beginning or at the end of the disease story? Reply. *Circ J* 2015;**79**:447. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1234
450. Müssigbrodt A, Knopp H, Efimova E, Weber A, Bertagnolli L, Hilbert S, *et al.* Supraventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associate with long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardias. *Europace* 2018;**20**:1182–1187. https://doi.org/10.1093/europace/eux179
451. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Saguner AR, *et al.* Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J* 2014;**78**:2854–2861. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0474
452. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;**9**:CD005049. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub4
453. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lin G, Boilson B, Clavell A, *et al.* Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid* 2018;**25**:86–92. https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1449744
454. Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, Ikram A, Tang WHW, Estep J, *et al.* Digoxin use in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2020;**133**:134–138. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.034
455. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest* 1993;**104**:618–620. https://doi.org/10.1378/chest.104.2.618
456. Yang YJ, Yuan JQ, Fan CM, Pu JL, Fang PH, Ma J, *et al.* Incidence of ischemic stroke and systemic embolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy, nonvalvular atrial fibrillation, CHA2DS2-VASc score of 1 and without anticoagulant therapy. *Heart Vessels* 2016;**31**:1148–1153. https://doi.org/10.1007/s00380-015-0718-5
457. Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, *et al.* Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**:1496–1501. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310720
458. Hirota T, Kubo T, Baba Y, Ochi Y, Takahashi A, Yamasaki N, *et al.* Clinical profile of thromboembolic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy in a regional Japanese cohort – results from Kochi RYOMA study. *Circ J* 2019;**83**:1747–1754. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0186
459. Tsuda T, Hayashi K, Fujino N, Konno T, Tada H, Nomura A, *et al.* Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2019;**16**:829–837. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.029
460. Lozier MR, Sanchez AM, Lee JJ, Donath EM, Font VE, Escolar E. Thromboembolic outcomes of different anticoagulation strategies for patients with atrial fibrillation in the setting of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *J Atr Fibrillation* 2019;**12**:2207. https://doi.org/10.4022/jafib.2207
461. Hsu JC, Huang YT, Lin LY. Stroke risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation: a nationwide database study. *Aging (Albany NY)* 2020;**12**:24219–24227. https://doi.org/10.18632/aging.104133
462. Komatsu J, Imai RI, Nakaoka Y, Nishida K, Seki SI, Kubo T, *et al.* Importance of paroxysmal atrial fibrillation and sex differences in the prevention of embolic stroke in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Rep* 2021;**3**:273–278. https://doi.org/10.1253/circrep.CR-20-0101
463. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, *et al.* No association between CHADS-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:1473–1474. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.013
464. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, *et al.* Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:589–597. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.079
465. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**3**:CD001927. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001927
466. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857–867. https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
467. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**3**:CD006186. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006186.pub2
468. Andersen LV, Vestergaard P, Deichgraeber P, Lindholt JS, Mortensen LS, Frost L. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart* 2008;**94**:1607–1613. https://doi.org/10.1136/hrt.2007.135657
469. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart* 2014;**100**:396–405. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304347
470. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G; Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016;**47**:1364–1367. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012609
471. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;**6**:27410. https://doi.org/10.1038/srep27410
472. Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SI, Shim J, Ahn J, *et al.* Identification of markers associated with development of stroke in "clinically low-risk" atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012697. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697
473. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, *et al.* A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003;**86**:S8–16.
474. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, *et al.* Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;**27**:216–221. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi583
475. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, *et al.* A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2340–2347. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.037
476. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, *et al.* Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;**354**:934–941. https://doi.org/10.1056/NEJMoa050955
477. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, *et al.* Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;**118**:2498–2505. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582
478. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:22–28. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01275.x
479. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, *et al.* Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:333–340. https://doi.org/10.1001/jama.2009.2029
480. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, *et al.* Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;**4**:808–814. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.966408

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

481. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, *et al.* Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1713–1723. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.064
482. Blandino A, Toso E, Scaglione M, Anselmino M, Ferraris F, Sardi D, *et al.* Long-term efficacy and safety of two different rhythm control strategies in elderly patients with symptomatic persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;**24**:731–738. https://doi.org/10.1111/jce.12126
483. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, *et al.* Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;**35**:501–507. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht457
484. Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, *et al.* Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;**11**:202–209. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.11.009
485. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, *et al.* Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;**372**:1812–1822. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408288
486. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, *et al.* Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) study. *Circulation* 2015;**132**:907–915. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014092
487. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnson TD, Lakkireddy D, *et al.* Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1350–1360. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.036
488. Sohara H, Ohe T, Okumura K, Naito S, Hirao K, Shoda M, *et al.* Hot balloon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF: a multicenter randomized trial in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2747–2757. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.037
489. Bertaglia E, Senatore G, De Michieli L, De Simone A, Amellone C, Ferretto S, *et al.* Twelve-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation: a prospective, multicenter, randomized study. *Heart Rhythm* 2017;**14**:486–492. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.12.023
490. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, *et al.* Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:1275–1285. https://doi.org/10.1001/jama.2019.0692
491. Contreras-Valdes FM, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Atrial fibrillation ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and clinical predictors. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1485–1487. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.063
492. Rozen G, Elbaz-Greener G, Marai I, Andria N, Hosseini SM, Biton Y, *et al.* Utilization and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e015721. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015721
493. Hodges K, Tang A, Rivas CG, Umana-Pizano J, Chemtob R, Desai MY, *et al.* Surgical ablation of atrial fibrillation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcomes of a tailored surgical approach. *J Card Surg* 2020;**35**:2957–2964. https://doi.org/10.1111/jocs.14946
494. Meng Y, Zhang Y, Liu P, Zhu C, Lu T, Hu E, *et al.* Clinical efficacy and safety of Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:720950. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.720950
495. Zhang HD, Ding L, Weng SX, Zhou B, Ding XT, Hu LX, *et al.* Characteristics and long-term ablation outcomes of supraventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year, single-center experience. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:766571. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766571
496. Cardona-Guarache R, Astrom-Aneq M, Oesterle A, Asirvatham R, Svetlichnaya J, Marcus GM, *et al.* Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: prevalence, echocardiographic predictors, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;**30**:1801–1810. https://doi.org/10.1111/jce.14069
497. Zhao L, Xu K, Jiang W, Zhou L, Wang Y, Zhang X, *et al.* Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;**190**:227–232. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.186
498. Stollberger C, Gatterer E, Finsterer J, Kuck KH, Tilz RR. Repeated radiofrequency ablation of atrial tachycardia in restrictive cardiomyopathy secondary to myofibrillar myopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;**25**:905–907. https://doi.org/10.1111/jce.12436
499. Briceno DF, Markman TM, Lupercio F, Romero J, Liang JJ, Villablanca PA, *et al.* Catheter ablation versus conventional treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;**53**:19–29. https://doi.org/10.1007/s10840-018-0425-0
500. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, *et al.* Regression of diffuse ventricular fibrosis following restoration of sinus rhythm with catheter ablation in patients with atrial fibrillation and systolic dysfunction: a substudy of the CAMERA MRI trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:999–1007. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.04.013
501. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, *et al.* Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;**12**:e007731. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007731
502. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, *et al.* Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:2634–2640. https://doi.org/10.1001/jama.293.21.2634
503. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, *et al.* Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;**367**:1587–1595. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113566
504. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, *et al.* Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;**311**:692–700. https://doi.org/10.1001/jama.2014.467
505. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, *et al.* Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart* 2017;**103**:368–376. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309781
506. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, Hermida JS, Healey S, Arena G, *et al.* Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2021;**23**:1033–1041. https://doi.org/10.1093/europace/euab029
507. Parkash R, Wells GA, Rouleau J, Talajic M, Essebag V, Skanes A, *et al.* Randomized ablation-based rhythm-control versus rate-control trial in patients with heart failure and atrial fibrillation: results from the RAFT-AF trial. *Circulation* 2022;**145**:1693–1704. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057095
508. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, *et al.* Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2222–2231. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028
509. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, *et al.* Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2159–2169. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002
510. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, *et al.* Impact of CARDIOrespiratory FITness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:985–996. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.488
511. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, *et al.* Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:139–152. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004
512. Trines SA, Stabile G, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, Kautzner J, *et al.* Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;**42**:1365–1373. https://doi.org/10.1111/pace.13763
513. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, *et al.* Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;**382**:20–28. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591
514. Meng L, Tseng CH, Shivkumar K, Ajijola O. Efficacy of stellate ganglion blockade in managing electrical storm: a systematic review. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;**3**:942–949. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.06.006
515. Do DH, Bradfield J, Ajijola OA, Vaseghi M, Le J, Rahman S, *et al.* Thoracic epidural anesthesia can be effective for the short-term management of ventricular tachycardia storm. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e007080. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007080
516. Richardson T, Lugo R, Saavedra P, Crossley G, Clair W, Shen S, *et al.* Cardiac sympathectomy for the management of ventricular arrhythmias refractory to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2018;**15**:56–62. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.006
517. Price J, Mah DY, Fynn-Thompson FL, Tsirka AE. Successful bilateral thoracoscopic sympathectomy for recurrent ventricular arrhythmia in a pediatric patient with hypertrophic cardiomyopathy. *HeartRhythm Case Rep* 2020;**6**:23–26. https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.10.003
518. Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, Tandri H, Mathuria N, Shah R, *et al.* Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:3070–3080. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.035
519. Dusi V, Gornbein J, Do DH, Sorg JM, Khakpour H, Krokhaleva Y, *et al.* Arrhythmic risk profile and outcomes of patients undergoing cardiac sympathetic denervation for recurrent monomorphic ventricular tachycardia after ablation. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e018371. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018371
520. Krug D, Blanck O, Andratschke N, Guckenberger M, Jumeau R, Mehrhof F, *et al.* Recommendations regarding cardiac stereotactic body radiotherapy for treatment refractory ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2021;**18**:2137–2145. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.004
521. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, *et al.* Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009;**95**:709–714. https://doi.org/10.1136/hrt.2008.150656
522. Orgeron GM, James CA, Te Riele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: predictors of appropriate therapy, outcomes, and complications. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006242. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006242
523. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, *et al.* Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;**122**:1144–1152. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913871
524. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, Pavlou M, Garcia-Garcia A, Cipriani A, *et al.* Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J* 2022;**43**:3053–3067. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac235
525. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy outcomes I. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;**35**:2010–2020. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht439
526. Jorda P, Bosman LP, Gasperetti A, Mazzanti A, Gourraud JB, Davies B, *et al.* Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J* 2022;**43**:3041–3052. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac289
527. Masri A, Altibi AM, Erqou S, Zmaili MA, Saleh A, Al-Adham R, *et al.* Wearable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:152–161. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.11.011
528. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, *et al.* Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;**101**:1297–1302. https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.11.1297
529. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576–1583. https://doi.org/10.1056/NEJM199711273372202
530. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;**102**:748–754. https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.7.748
531. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, *et al.* Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;**21**:2071–2078. https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2476
532. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1596–1601. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00056-X
533. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, *et al.* The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:1539–1549. https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496
534. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989;**13**:1283–1288. https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90302-1
535. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, *et al.* A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2020;**142**:217–229. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235
536. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, *et al.* Comparison of different prediction models for the indication of implanted cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2020;**7**:4080–4088. https://doi.org/10.1002/ehf2.13019
537. Baudinaud P, Laredo M, Badenco N, Rouanet S, Waintraub X, Duthoit G, *et al.* External validation of a risk prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2021;**37**:1263–1266. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.018
538. Bosman LP, Nielsen Gerlach CL, Cadrin-Tourigny J, Orgeron G, Tichnell C, Murray B, *et al.* Comparing clinical performance of current implantable cardioverter-defibrillator implantation recommendations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2022;**24**:296–305. https://doi.org/10.1093/europace/euab162
539. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, *et al.* A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2022;**43**:e1–e9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac180
540. Kayvanpour E, Sammani A, Sedaghat-Hamedani F, Lehmann DH, Broezel A, Koelemenoglu J, *et al.* A novel risk model for predicting potentially life-threatening arrhythmias in non-ischemic dilated cardiomyopathy (DCM-SVA risk). *Int J Cardiol* 2021;**339**:75–82. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.002
541. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, *et al.* Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;**140**:293–302. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410
542. Verstraelen TE, van Lint FHM, Bosman LP, de Brouwer R, Proost VM, Abeln BGS, *et al.* Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J* 2021;**42**:2842–2850. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab294
543. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, *et al.* Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;**383**:526–536. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915932
544. Cardim N, Brito D, Rocha Lopes L, Freitas A, Araujo C, Belo A, *et al.* The Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy: overall results. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2018;**37**:1–10. https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.08.005
545. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2021;**18**:22–36. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0428-2
546. Pelliccia F, Limongelli G, Autore C, Gimeno-Blanes JR, Basso C, Elliott P. Sex-related differences in cardiomyopathies. *Int J Cardiol* 2019;**286**:239–243. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.091
547. Perez-Sanchez I, Romero-Puche AJ, Garcia-Molina Saez E, Sabater-Molina M, Lopez-Ayala JM, Munoz-Esparza C, *et al.* Factors influencing the phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in genetic carriers. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;**71**:146–154. https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.06.002
548. Argiro A, Ho C, Day SM, van der Velden J, Cerbai E, Saberi S, *et al.* Sex-related differences in genetic cardiomyopathies. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024947. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024947
549. Shah RA, Asatryan B, Sharaf Dabbagh G, Aung N, Khanji MY, Lopes LR, *et al.* Genotype-first approach I. Frequency, penetrance, and variable expressivity of dilated cardiomyopathy-associated putative pathogenic gene variants in UK Biobank participants. *Circulation* 2022;**146**:110–124. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058143
550. de Marvao A, McGurk KA, Zheng SL, Thanaj M, Bai W, Duan J, *et al.* Phenotypic expression and outcomes in individuals with rare genetic variants of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1097–1110. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.017
551. McGurk KA, Zheng SL, Henry A, Josephs K, Edwards M, de Marvao A, *et al.* Correspondence on "ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)" by Miller et al. *Genet Med* 2022;**24**:744–746. https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.10.020
552. Maron BJ, Casey SA, Olivotto I, Sherrid MV, Semsarian C, Autore C, *et al.* Clinical course and quality of life in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**:e005820. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005820
553. Ingles J, Sarina T, Kasparian N, Semsarian C. Psychological wellbeing and posttraumatic stress associated with implantable cardioverter defibrillator therapy in young adults with genetic heart disease. *Int J Cardiol* 2013;**168**:3779–3784. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.006
554. James CA, Tichnell C, Murray B, Daly A, Sears SF, Calkins H. General and disease-specific psychosocial adjustment in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy with implantable cardioverter defibrillators: a large cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;**5**:18–24. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960898
555. Rhodes AC, Murray B, Tichnell C, James CA, Calkins H, Sears SF. Quality of life metrics in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients: the impact of age, shock and sex. *Int J Cardiol* 2017;**248**:216–220. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.026
556. Sweeting J, Ball K, McGaughran J, Atherton J, Semsarian C, Ingles J. Impact of the implantable cardioverter defibrillator on confidence to undertake physical activity in inherited heart disease: a cross-sectional study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2017;**16**:742–752. https://doi.org/10.1177/1474515117715760
557. Sears SF Jr, Conti JB. Quality of life and psychological functioning of icd patients. *Heart* 2002;**87**:488–493. https://doi.org/10.1136/heart.87.5.488
558. Ingles J, Spinks C, Yeates L, McGeechan K, Kasparian N, Semsarian C. Posttraumatic stress and prolonged grief after the sudden cardiac death of a young relative. *JAMA Intern Med* 2016;**176**:402–405. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7808
559. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, *et al.* 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021;**18**:e1–e50. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.10.010
560. van den Heuvel LM, Sarina T, Sweeting J, Yeates L, Bates K, Spinks C, *et al.* A prospective longitudinal study of health-related quality of life and psychological wellbeing after an implantable cardioverter-defibrillator in patients with genetic heart diseases. *Heart Rhythm O2* 2022;**3**:143–151. https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.02.003
561. Passman R, Subacius H, Ruo B, Schaechter A, Howard A, Sears SF, *et al.* Implantable cardioverter defibrillators and quality of life: results from the defibrillators in

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

nonischemic cardiomyopathy treatment evaluation study. *Arch Intern Med* 2007;**167**:2226–2232. https://doi.org/10.1001/archinte.167.20.2226
562. Ni SQ, Ni J, Yang N, Wang J. Effect of magnetic nanoparticles on the performance of activated sludge treatment system. *Bioresour Technol* 2013;**143**:555–561. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.06.041
563. von Kanel R, Baumert J, Kolb C, Cho E-Y, Ladwig K-H. Chronic posttraumatic stress and its predictors in patients living with an implantable cardioverter defibrillator. *J Affect Disord* 2011;**131**:344–352. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.12.002
564. Lewis KB, Carroll SL, Birnie D, Stacey D, Matlock DD. Incorporating patients' preference diagnosis in implantable cardioverter defibrillator decision-making: a review of recent literature. *Curr Opin Cardiol* 2018;**33**:42–49. https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000464
565. Luiten RC, Ormond K, Post L, Asif IM, Wheeler MT, Caleshu C. Exercise restrictions trigger psychological difficulty in active and athletic adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart* 2016;**3**:e000488. https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000488
566. Subas T, Luiten R, Hanson-Kahn A, Wheeler M, Caleshu C. Evolving decisions: perspectives of active and athletic individuals with inherited heart disease who exercise against recommendations. *J Genet Couns* 2019;**28**:119–129. https://doi.org/10.1007/s10897-018-0297-6
567. Alpert C, Day SM, Saberi S. Sports and exercise in athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Sports Med* 2015;**34**:489–505. https://doi.org/10.1016/j.csm.2015.03.005
568. Day SM. Exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2009;**2**:407–414. https://doi.org/10.1007/s12265-009-9134-5
569. Simon NM. Treating complicated grief. *JAMA* 2013;**310**:416–423. https://doi.org/10.1001/jama.2013.8614
570. McDonald K, Sharpe L, Yeates L, Semsarian C, Ingles J. Needs analysis of parents following sudden cardiac death in the young. *Open Heart* 2020;**7**:e001120. https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001120
571. Wisten A, Zingmark K. Supportive needs of parents confronted with sudden cardiac death–a qualitative study. *Resuscitation* 2007;**74**:68–74. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.11.014
572. O'Donovan CE, Waddell-Smith KE, Skinner JR, Broadbent E. Predictors of β-blocker adherence in cardiac inherited disease. *Open Heart* 2018;**5**:e000877. https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000877
573. Cupples S, Dew MA, Grady KL, De Geest S, Dobbels F, Lanuza D, *et al.* Report of the Psychosocial Outcomes Workgroup of the Nursing and Social Sciences Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation: present status of research on psychosocial outcomes in cardiothoracic transplantation: review and recommendations for the field. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:716–725. https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.02.005
574. Aatre RD, Day SM. Psychological issues in genetic testing for inherited cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:81–90. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.957365
575. Burns C, James C, Ingles J. Communication of genetic information to families with inherited rhythm disorders. *Heart Rhythm* 2018;**15**:780–786. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.024
576. Yeates L, Hunt L, Saleh M, Semsarian C, Ingles J. Poor psychological wellbeing particularly in mothers following sudden cardiac death in the young. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013;**12**:484–491. https://doi.org/10.1177/1474515113485510
577. Karam N, Jabre P, Narayanan K, Sharifzadehgan A, Perier MC, Tennenbaum J, *et al.* Psychological support and medical screening of first-degree relatives of sudden cardiac arrest victims. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:586–587. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.002
578. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, *et al.* Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;**83**:667–672. https://doi.org/10.1136/heart.83.6.667
579. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, *et al.* Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:280. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu291
580. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, *et al.* Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;**118**:1541–1549. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401
581. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, *et al.* LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:702–712. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.017
582. Brouwer WP, Germans T, Head MC, van der Velden J, Heymans MW, Christiaans I, *et al.* Multiple myocardial crypts on modified long-axis view are a specific finding in pre-hypertrophic HCM mutation carriers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;**13**:292–297. https://doi.org/10.1093/ehjci/jes005
583. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, *et al.* Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:441–447. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.972760
584. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, *et al.* Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;**119**:1703–1710. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.798314
585. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1022–1030. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.049
586. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, *et al.* Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:155–164. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023
587. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;**28**:1–83. https://doi.org/10.1016/0033-0620(85)90024-6
588. Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography* 2009;**26**:513–520. https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00851.x
589. Maron BJ, Gottdiener JS, Bonow RO, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy with unusual locations of left ventricular hypertrophy undetectable by M-mode echocardiography. Identification by wide-angle two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;**63**:409–418. https://doi.org/10.1161/01.CIR.63.2.409
590. Elliott P, Gimeno J, Tome M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;**27**:3073; author reply 3073-4. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl383
591. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;**92**:1680–1692. https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.7.1680
592. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;**342**:1778–1785. https://doi.org/10.1056/NEJM200006153422403
593. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;**357**:420–424. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04005-8
594. Kumar S, Van Ness G, Bender A, Yadava M, Minnier J, Ravi S, *et al.* Standardized goal-directed valsalva maneuver for assessment of inducible left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;**31**:791–798. https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.01.022
595. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;**114**:2232–2239. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682
596. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, *et al.* Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;**94**:1288–1294. https://doi.org/10.1136/hrt.2007.126003
597. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, Thomas JD, Lever HM. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;**75**:805–809. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80416-0
598. Reant P, Dufour M, Peyrou J, Reynaud A, Rooryck C, Dijos M, *et al.* Upright treadmill vs. semi-supine bicycle exercise echocardiography to provoke obstruction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:31–38. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew313
599. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:2219–2225. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01019-6
600. Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Tanimoto M, Manabe K, *et al.* Transesophageal echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: contributions of eccentric left ventricular hypertrophy and related abnormalities of the mitral complex. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;**8**:503–510. https://doi.org/10.1016/S0894-7317(05)80338-4
601. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**:42–52. https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90135-A
602. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM, Lytle BW, Rosenkranz ER, Duffy CI, *et al.* Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**:1066–1072. https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90359-U

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

603. Geske JB, Cullen MW, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Assessment of left ventricular outflow gradient: hypertrophic cardiomyopathy versus aortic valvular stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;**5**:675–681. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.01.026
604. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, *et al.* Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:284–291. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.064
605. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, *et al.* The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:2260–2264. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.035
606. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, *et al.* Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:242–249. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.026
607. White RD, Obuchowski NA, Gunawardena S, Lipchik EO, Lever HM, Van Dyke CW, *et al.* Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: presurgical and postsurgical evaluation by computed tomography magnetic resonance imaging. *Am J Card Imaging* 1996;**10**:1–13.
608. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;**107**:2227–2232. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54
609. Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD, Kruisselbrink TM, Gersh BJ, Ommen SR, *et al.* Evaluation of the Mayo Clinic phenotype-based genotype predictor score in patients with clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2016;**9**:153–161. https://doi.org/10.1007/s12265-016-9681-5
610. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, *et al.* Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;**6**:19–26. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963363
611. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, Lam L, Yeates L, Sarina T, *et al.* Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001620. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001620
612. Ko C, Arscott P, Concannon M, Saberi S, Day SM, Yashar BM, *et al.* Genetic testing impacts the utility of prospective familial screening in hypertrophic cardiomyopathy through identification of a nonfamilial subgroup. *Genet Med* 2018;**20**:69–75. https://doi.org/10.1038/gim.2017.79
613. Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H. Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation* 1998;**98**:391–397. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.5.391
614. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, *et al.* Prevalence of Anderson–Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson–Fabry Disease survey. *Heart* 2011;**97**:1957–1960. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300364
615. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:165–193. https://doi.org/10.1093/ejechocard/jep007
616. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, Steffensen U, Steffensen M, Osman E, *et al.* Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2419–2426. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.061
617. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, *et al.* Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;**104**:1727–1731. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.057
618. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;**116**:2702–2708. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698985
619. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Sakamoto C, Baba Y, *et al.* Tissue doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;**24**:1020–1025. https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.05.009
620. Ha J-W, Cho J-R, Kim J-M, Ahn J-A, Choi E-Y, Kang S-M, *et al.* Tissue Doppler-derived indices predict exercise capacity in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2005;**128**:3428–3433. https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3428
621. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivotto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012;**33**:1724–1733. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs150
622. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, *et al.* Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;**396**:759–769. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X
623. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Ladefoged BT, Andersen MJ, Jensen MK, *et al.* Effects of metoprolol on exercise hemodynamics in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1565–1575. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.024
624. Wigle ED, Auger P, Marquis Y. Muscular subaortic stenosis. The direct relation between the intraventricular pressure difference and the left ventricular ejection time. *Circulation* 1967;**36**:36–44. https://doi.org/10.1161/01.CIR.36.1.36
625. Wigle ED, Henderson M, Rakowski H, Wilansky S. Muscular (hypertrophic) subaortic stenosis (hypertrophic obstructive cardiomyopathy): the evidence for true obstruction to left ventricular outflow. *Postgrad Med J* 1986;**62**:531–536. https://doi.org/10.1136/pgmj.62.728.531
626. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999;**341**:700–701. https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410916
627. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;**30**(Suppl 4):3–119. https://doi.org/10.1161/01.cir.29.5s4.iv-3
628. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;**104**:2517–2524. https://doi.org/10.1161/hc4601.097997
629. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;**33**:2719–2747. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253
630. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;**31**:2369–2429. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278
631. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:2505–2517. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.065
632. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, *et al.* Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1251–1258. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.012
633. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, *et al.* Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013;**6**:694–702. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000122
634. O'Connor MJ, Miller K, Shaddy RE, Lin KY, Hanna BD, Ravishankar C, *et al.* Disopyramide use in infants and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2018;**28**:530–535. https://doi.org/10.1017/S1047951117002384
635. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, Gollob MH, *et al.* Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e005152. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005152
636. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;**64**:437–441. https://doi.org/10.1161/01.CIR.64.3.437
637. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979;**60**:1208–1213. https://doi.org/10.1161/01.CIR.60.6.1208
638. Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983;**4**(Suppl F):57–65. https://doi.org/10.1093/eurheartj/4.suppl_F.57
639. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;**67**:413–420. https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.2.413
640. Rosing DR, Idanpaan-Heikkila U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Use of calcium-channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;**55**:185B–195B. https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90630-7
641. Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J* 1986;**27**:701–715. https://doi.org/10.1536/ihj.27.701
642. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, *et al.* Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:95–108. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.048
643. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, *et al.* Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy: outcomes through 32 weeks. *Circulation* 2023;**147**:850–863. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

644. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivotto I, Saberi S, *et al.* Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;**397**:2467–2475. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00763-7
645. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, *et al.* Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM cardiac magnetic resonance substudy analysis. *Circulation* 2021;**143**:606–608. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359
646. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, Wang W, Vander Wal M, Wang X, *et al.* Discovery of Aficamten (CK-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Chem* 2021;**64**:14142–14152. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290
647. Maron MS, Masri A, Choudhury L, Olivotto I, Saberi S, Wang A, *et al.* Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:34–45. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.020
648. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970;**32**:804–811. https://doi.org/10.1136/hrt.32.6.804
649. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* 1968;**38**:846–858. https://doi.org/10.1161/01.CIR.38.5.846
650. Monda E, Lioncino M, Palmiero G, Franco F, Rubino M, Cirillo A, *et al.* Bisoprolol for treatment of symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. The BASIC (bisoprolol AS therapy in hypertrophic cardiomyopathy) study. *Int J Cardiol* 2022;**354**:22–28. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.013
651. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Hodge DO, Wiste HJ, *et al.* Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:234–241. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.079
652. Cavigli L, Fumagalli C, Maurizi N, Rossi A, Arretini A, Targetti M, *et al.* Timing of invasive septal reduction therapies and outcome of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;**273**:155–161. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.004
653. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, Cabalka AK, Hagler DJ, O'Leary PW, *et al.* Impact of septal myectomy on left atrial volume and left ventricular diastolic filling patterns: an echocardiographic study of young patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:684–688. https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.006
654. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, *et al.* Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975;**52**:88–102. https://doi.org/10.1161/01.CIR.52.1.88
655. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989;**80**:I57–I64.
656. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;**110**:195–206;discussion 206-8. https://doi.org/10.1016/S0022-5223(05)80026-1
657. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;**111**:586–594. https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70310-0
658. Schonbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, *et al.* Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998;**65**:1207–1214. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00187-8
659. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy–long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;**47**:213–218. https://doi.org/10.1055/s-2007-1013146
660. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, *et al.* Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:470–476. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.090
661. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, *et al.* Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;**111**:2033–2041. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000162460.36735.71
662. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, *et al.* Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008;**85**:127–133. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.07.063
663. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarasan M, Lytle BW, *et al.* Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2013;**128**:209–216. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000849
664. Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, Borden R, Alashi A, Blackstone EH, *et al.* Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**157**:2289–2299. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.148
665. Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, Dearani JA, Geske JB, Lahr BD, *et al.* Does septal thickness influence outcome of myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:582–589. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx398
666. Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhart HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BW, *et al.* Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg* 2013;**95**:663–669;discussion 669. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.08.011
667. Iacovoni A, Spirito P, Simon C, Iascone M, Di Dedda G, De Filippo P, *et al.* A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;**33**:2080–2087. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs064
668. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy–the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;**4**:503–512. https://doi.org/10.1038/ncpcardio0965
669. Kofflard MJ, van Herwerden LA, Waldstein DJ, Ruygrok P, Boersma E, Taams MA, *et al.* Initial results of combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:197–202. https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00103-9
670. McIntosh CL, Maron BJ, Cannon RO III, Klues HG. Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;**86**(5 Suppl):II60–II7.
671. Reis RL, Bolton MR, King JF, Pugh DM, Dunn MI, Mason DT. Anterion-superior displacement of papillary muscles producing obstruction and mitral regurgitation in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Operative relief by posterior-superior realignment of papillary muscles following ventricular septal myectomy. *Circulation* 1974;**50**(2 Suppl):II181–II188.
672. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995;**92**(9 Suppl):II122–II127. https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.9.122
673. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, Houghtaling PL, Lever HM, Lytle BW, *et al.* Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;**85**:1527–1535,1535.e1-2. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.01.061
674. Stassano P, Di Tommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral valve replacement and limited myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a 25-year follow-up. *Tex Heart Inst J* 2004;**31**:137–142.
675. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, Maron BJ, Danielson GK. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**127**:481–489. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.09.040
676. Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, Wang W, Rastegar H, Maron MS. Efficacy of combined Cox-Maze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;**125**:120–126. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.029
677. Laredo M, Khraiche D, Raisky O, Gaudin R, Bajolle F, Maltret A, *et al.* Long-term results of the modified Konno procedure in high-risk children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**156**:2285–2294.e2. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.06.040
678. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;**346**:211–214. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91267-3
679. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clin Res Cardiol* 2007;**96**:864–873. https://doi.org/10.1007/s00392-007-0578-9
680. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, Herrin AE, Slifka C, Franklin J, *et al.* Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;**1**:561–570. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.07.005
681. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Strunk-Mueller C, Obergassel L, *et al.* Survival after transcoronary ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 2008;**97**:234–243. https://doi.org/10.1007/s00392-007-0616-7
682. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, *et al.* Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;**118**:131–139. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740
683. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, *et al.* Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012;**126**:2374–2380. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076257

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

684. Veselka J, Krejci J, Tomasov P, Zemanek D. Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population. *Eur Heart J* 2014;**35**:2040–2045. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht495
685. Liebregts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Januska J, Krejci J, *et al.* Outcomes of alcohol septal ablation in younger patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;**10**:1134–1143. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.03.030
686. Veselka J, Jensen MK, Liebregts M, Januska J, Krejci J, Bartel T, *et al.* Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J* 2016;**37**:1517–1523. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv693
687. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, Minutello RM, Wong SC, Bergman G, *et al.* Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003–2011. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:324–332. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0252
688. ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, Theuns DA, de Jong PL, Geleijnse ML, *et al.* Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail* 2010;**3**:362–369. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.862359
689. Durand E, Mousseaux E, Coste P, Pilliere R, Dubourg O, Trinquart L, *et al.* Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and 6 months follow-up. *Eur Heart J* 2008;**29**:348–355. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm632
690. Iacob M, Pinte F, Tintoiu I, Cotuna L, Caroescu M, Popa A, *et al.* Microcoil embolisation for ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiol Pol* 2004;**61**:350–355.
691. Gross CM, Schulz-Menger J, Kramer J, Siegel I, Pilz B, Waigand J, *et al.* Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. *J Endovasc Ther* 2004;**11**:705–711. https://doi.org/10.1583/03-1171MR.1
692. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Kaya EB, Deniz A, Cil B, *et al.* Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Interv Cardiol* 2011;**24**:77–84. https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2010.00605.x
693. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:572–576. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.055
694. Keane D, Hynes B, King G, Shiels P, Brown A. Feasibility study of percutaneous transvalvular endomyocardial cryoablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Invasive Cardiol* 2007;**19**:247–251.
695. Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, *et al.* Results of ventricular septal myectomy and hypertrophic cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998–2010]). *Am J Cardiol* 2014;**114**:1390–1395. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.075
696. Bourque C, Reant P, Bernard A, Leroux L, Bonnet G, Pernot M, *et al.* Comparison of surgical ventricular septal reduction to alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2022;**172**:109–114. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.02.033
697. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, *et al.* Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:823–834. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.047
698. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy–alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2009;**30**:1080–1087. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp016
699. Zeng Z, Wang F, Dou X, Zhang S, Pu J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy–a meta analysis. *Int J Cardiol* 2006;**112**:80–84. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.10.009
700. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;**3**:97–104. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.916676
701. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:3087–3094. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.064
702. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, *et al.* Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a propensity score-matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**157**:306–315.e3. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.062
703. Bytyci I, Nistri S, Morner S, Henein MY. Alcohol septal ablation versus septal myectomy treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;**9**:3062. https://doi.org/10.3390/jcm9103062
704. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol* 2007;**119**:163–167. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.179
705. Veselka J, Liebregts M, Cooper R, Faber L, Januska J, Kashtanov M, *et al.* Outcomes of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pacemaker implanted after alcohol septal ablation. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;**15**:1910–1917. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.06.034
706. Veselka J, Jensen M, Liebregts M, Cooper RM, Januska J, Kashtanov M, *et al.* Alcohol septal ablation in patients with severe septal hypertrophy. *Heart* 2020;**106**:462–466. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315422
707. Veselka J, Faber L, Liebregts M, Cooper R, Januska J, Kashtanov M, *et al.* Short- and long-term outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with mild left ventricular hypertrophy: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J* 2019;**40**:1681–1687. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz110
708. Tumiene B, Graessner H, Mathijssen IM, Pereira AM, Schaefer F, Scarpa M, *et al.* European reference networks: challenges and opportunities. *J Community Genet* 2021;**12**:217–229. https://doi.org/10.1007/s12687-021-00521-8
709. Veselka J, Faber L, Jensen MK, Cooper R, Januska J, Krejci J, *et al.* Effect of institutional experience on outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018;**34**:16–22. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.10.020
710. Cui H, Schaff HV, Wang S, Lahr BD, Rowin EJ, Rastegar H, *et al.* Survival following alcohol septal ablation or septal myectomy for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1647–1655. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.032
711. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;**94**:467–471. https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.3.467
712. Orme NM, Sorajja P, Dearani JA, Schaff HV, Gersh BJ, Ommen SR. Comparison of surgical septal myectomy to medical therapy alone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and syncope. *Am J Cardiol* 2013;**111**:388–392. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.014
713. Geske JB, Driver CN, Yogeswaran V, Ommen SR, Schaff HV. Comparison of expected and observed outcomes for septal myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am Heart J* 2020;**221**:159–164. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.11.020
714. Ferrazzi P, Spirito P, Iacovoni A, Calabrese A, Migliorati K, Simon C, *et al.* Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1687–1696. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.069
715. Veselka J, Faber L, Liebregts M, Cooper R, Januska J, Krejci J, *et al.* Outcome of alcohol septal ablation in mildly symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a long-term follow-up study based on the Euro-alcohol septal ablation registry. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e005735. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005735
716. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1976;**17**:380–387.
717. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;**93**:373–375. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.10.025
718. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, *et al.* Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med* 2021;**384**:2081–2091. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101897
719. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, *et al.* DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart* 1996;**75**:44–49. https://doi.org/10.1136/hrt.75.1.44
720. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, *et al.* Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:435–441. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00473-1
721. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, *et al.* Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997;**18**:1249–1256. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015435
722. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;**99**:2927–2933. https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.22.2927
723. Mickelsen S, Bathina M, Hsu P, Holmes J, Kusumoto FM. Doppler evaluation of the descending aorta in patients with hypertrophic cardiomyopathy: potential for assessing the functional significance of outflow tract gradients and for optimizing pacemaker function. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;**11**:47–53. https://doi.org/10.1023/B:JICE.0000035929.84238.2f
724. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;**42**:3427–3520. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364
725. Qintar M, Morad A, Alhawasli H, Shorbaji K, Firwana B, Essali A, *et al.* Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**2012**:CD008523. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008523.pub2

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

726. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, *et al.* The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;**98**:116–125. https://doi.org/10.1136/hrt.2010.217182
727. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, *et al.* Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:2346–2355. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.033
728. Efthimiadis GK, Pagourelias ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theofilogiannakos EK, *et al.* Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 2013;**77**:2366–2374. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1561
729. Shah A, Duncan K, Winson G, Chaudhry FA, Sherrid MV. Severe symptoms in mid and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2009;**26**:922–933. https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2009.00905.x
730. Alfonso F, Frenneaux MP, McKenna WJ. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm. *Br Heart J* 1989;**61**:178–181. https://doi.org/10.1136/hrt.61.2.178
731. Said SM, Schaff HV, Abel MD, Dearani JA. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg* 2012;**27**:443–448. https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2012.01475.x
732. Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Sorajja P, Dearani JA, *et al.* Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;**96**:564–570. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.04.073
733. Gao X-J, Kang L-M, Zhang J, Dou K-F, Yuan J-S, Yang Y-J. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and sustained ventricular tachycardia: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)* 2011;**124**:1754–1757.
734. Takeda I, Sekine M, Matsushima H, Hosomi N, Nakamura T, Ohtsuki T, *et al.* Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive cardiomyopathy. *Intern Med* 2011;**50**:1059–1060. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5079
735. Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, Yoda S, Tani S, Kasamaki Y, *et al.* Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy associated with an apical aneurysm: evaluation of possible causes of aneurysm formation. *Yonsei Med J* 2007;**48**:879–882. https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.5.879
736. Papanastasiou CA, Zegkos T, Kokkinidis DG, Parcharidou D, Karamitsos TD, Efthimiadis GK. Prognostic role of left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2021;**339**:108. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.025
737. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, Garberich RF, Wang W, Link MS, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:761–773. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.063
738. Ammirati E, Contri R, Coppini R, Cecchi F, Frigerio M, Olivotto I. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:1106–1118. https://doi.org/10.1002/ejhf.541
739. Olivotto I, Camici PG, Merlini PA, Rapezzi C, Patten M, Climent V, *et al.* Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2018;**11**:e004124. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124
740. Bourmayan C, Razavi A, Fournier C, Dussaule JC, Baragan J, Gerbaux A, *et al.* Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. *Am Heart J* 1985;**109**:1311–1316. https://doi.org/10.1016/0002-8703(85)90357-6
741. Alvares RF, Goodwin JF. Non-invasive assessment of diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy on and off beta adrenergic blocking drugs. *Br Heart J* 1982;**48**:204–212. https://doi.org/10.1136/hrt.48.3.204
742. Wilmshurst PT, Thompson DS, Juul SM, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Effects of verapamil on haemodynamic function and myocardial metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986;**56**:544–553. https://doi.org/10.1136/hrt.56.6.544
743. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Van Lingen A, Bacharach SL, *et al.* Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989;**79**:1052–1060. https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.5.1052
744. Pacileo G, De Cristofaro M, Russo MG, Sarubbi B, Pisacane C, Calabro R. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: effect of verapamil on regional and global left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2000;**16**:146–152.
745. Cappelli F, Morini S, Pieragnoli P, Targetti M, Stefano P, Marchionni N, *et al.* Cardiac resynchronization therapy for end-stage hypertrophic cardiomyopathy: the need for disease-specific criteria. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:464–466. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.040
746. Killu AM, Park J-Y, Sara JD, Hodge DO, Gersh BJ, Nishimura RA, *et al.* Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2018;**20**:82–88. https://doi.org/10.1093/europace/euw327
747. Gu M, Jin H, Hua W, Fan X-H, Niu H-X, Tian T, *et al.* Clinical outcome of cardiac resynchronization therapy in dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *J Geriatr Cardiol* 2017;**14**:238–244. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.04.002
748. Ahmed I, Loudon BL, Abozguia K, Cameron D, Shivu GN, Phan TT, *et al.* Biventricular pacemaker therapy improves exercise capacity in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy via augmented diastolic filling on exercise. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1263–1272. https://doi.org/10.1002/ejhf.1722
749. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, *et al.* Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;**92**:785–791. https://doi.org/10.1136/hrt.2005.068577
750. Barriales-Villa R, Centurion-Inda R, Fernandez-Fernandez X, Ortiz MF, Perez-Alvarez L, Rodriguez Garcia I, *et al.* Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2010;**63**:985–988. https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70210-4
751. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988;**318**:1255–1257. https://doi.org/10.1056/NEJM198805123181907
752. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:701–704. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80484-3
753. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980;**43**:245–251. https://doi.org/10.1136/hrt.43.3.245
754. Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J* 1972;**34**:974–976. https://doi.org/10.1136/hrt.34.9.974
755. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child* 1984;**59**:971–975. https://doi.org/10.1136/adc.59.10.971
756. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;**11**:147–153. https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90181-7
757. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Holmgren D, Ergander U, Gould S, *et al.* Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008;**29**:1160–1167. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn122
758. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, *et al.* Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 2013;**382**:1889–1897. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61685-2
759. Marston NA, Han L, Olivotto I, Day SM, Ashley EA, Michels M, *et al.* Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2021;**42**:1988–1996. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab148
760. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;**108**:2342–2348. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000097110.55312.BF
761. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:987–993. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)03004-8
762. Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, *et al.* Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;**82**:774–778. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00455-X
763. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1076–1080. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.067
764. D'Andrea A, Caso P, Severino S, Cuomo S, Capozzi G, Calabro P, *et al.* Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;**27**:1311–1318. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi688
765. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:873–879. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00827-1
766. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1195–1198. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00266-2
767. Norrish G, Cleary A, Field E, Cervi E, Boleti O, Ziolkowska L, *et al.* Clinical features and natural history of preadolescent nonsyndromic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1986–1997. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.347
768. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, *et al.* Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;**30**:2599–2605. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp327
769. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, *et al.* Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J* 2010;**31**:3084–3093. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq308
770. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA III, *et al.* Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1527–1535. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.037
771. Ostman-Smith I, Sjoberg G, Rydberg A, Larsson P, Fernlund E. Predictors of risk for sudden death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the ECG risk score. *Open Heart* 2017;**4**:e000658. https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000658
772. Ziolkowska L, Turska-Kmiec A, Petryka J, Kawalec W. Predictors of long-term outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2016;**37**:448–458. https://doi.org/10.1007/s00246-015-1298-y
773. Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, McCrindle BW. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:1943–1950. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00493-8
774. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;**79**:331–336. https://doi.org/10.1136/hrt.79.4.331
775. Jensen MK, Jacobsson L, Almaas V, van Buuren F, Hansen PR, Hansen TF, *et al.* Influence of septal thickness on the clinical outcome after alcohol septal alation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003214. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003214
776. Nakajima S, Morioka S. [Effects of plasminogen activator on epidermal cell migration]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi* 1990;**100**:1199–1201.
777. Balaji S, DiLorenzo MP, Fish FA, Etheridge SP, Aziz PF, Russell MW, *et al.* Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 2019;**16**:1462–1467. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.040
778. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, Nugent AW, Turner C, Sholler GF, *et al.* Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2302–2310. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.552
779. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, Denfield SW, Dreyer WJ, Price JF, *et al.* Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;**109**:1756–1762. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124723.16433.31
780. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Riesenfeld T, Holmgren D, Ergander U. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young* 2005;**15**:632–642. https://doi.org/10.1017/S1047951105001824
781. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelias ED, Charalampidis P, Savvopoulos G, *et al.* Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;**104**:695–699. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.04.039
782. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, *et al.* Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:2212–2218. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01003-2
783. Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**:57–65. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80092-4
784. Norrish G, Ding T, Field E, Cervi E, Ziolkowska L, Olivotto I, *et al.* Relationship between maximal left ventricular wall thickness and sudden cardiac death in childhood onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022;**15**:e010075. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010075
785. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007;**9**:817–822. https://doi.org/10.1093/europace/eum093
786. Sediva H, Hnat T, Bonaventura J, Slesarenko J, Veselka J. Head-up tilt test in risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Angiol* 2019;**28**:245–248. https://doi.org/10.1055/s-0039-1688983
787. Moak JP, Leifer ES, Tripodi D, Mohiddin SA, Fananapazir L. Long-term follow-up of children and adolescents diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy: risk factors for adverse arrhythmic events. *Pediatr Cardiol* 2011;**32**:1096–1105. https://doi.org/10.1007/s00246-011-9967-y
788. Romeo F, Cianfrocca C, Pelliccia F, Colloridi V, Cristofani R, Reale A. Long-term prognosis in children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of 37 patients aged less than or equal to 14 years at diagnosis. *Clin Cardiol* 1990;**13**:101–107. https://doi.org/10.1002/clc.4960130208
789. Maskatia SA, Decker JA, Spinner JA, Kim JJ, Price JF, Jefferies JL, *et al.* Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2012;**33**:141–149. https://doi.org/10.1007/s00246-011-0106-6
790. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, *et al.* Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:480–487. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.043
791. Yan L-R, Zhao S-H, Wang H-Y, Duan F-J, Wang Z-M, Yang Y-J, *et al.* Clinical characteristics and prognosis of 60 patients with midventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;**16**:751–760. https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000163
792. Minami Y, Haruki S, Hagiwara N. Phenotypic overlap in hypertrophic cardiomyopathy: apical hypertrophy, midventricular obstruction, and apical aneurysm. *J Cardiol* 2014;**64**:463–469. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.03.003
793. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, *et al.* 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;**142**:e558–e631. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937
794. Kamp NJ, Chery G, Kosinski AS, Desai MY, Wazni O, Schmidler GS, *et al.* Risk stratification using late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2021;**66**:10–16. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.11.001
795. Kramer CM, DiMarco JP, Kolm P, Ho CY, Desai MY, Kwong RY, *et al.* Predictors of major atrial fibrillation endpoints in the National Heart, Lung, and Blood Institute HCMR. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;**7**:1376–1386. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.04.004
796. Raja AA, Farhad H, Valente AM, Couce JP, Jefferies JL, Bundgaard H, *et al.* Prevalence and progression of late gadolinium enhancement in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2018;**138**:782–792. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032966
797. Petryka-Mazurkiewicz J, Ziolkowska L, Kowalczyk-Domagala M, Mazurkiewicz L, Boruc A, Spiewak M, *et al.* LGE for risk stratification in primary prevention in children with HCM. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:2684–2686. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.009
798. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;**82**:1995–2002. https://doi.org/10.1161/01.CIR.82.6.1995
799. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;**84**:686–696. https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.2.686
800. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;**96**:2987–2991. https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.2987
801. Smith ED, Tome J, McGrath R, Kumar S, Concannon M, Day SM, *et al.* Exercise hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy identify risk of incident heart failure but not ventricular arrhythmias or sudden cardiac death. *Int J Cardiol* 2019;**274**:226–231. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.110
802. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, Ridout DA, Limongelli G, Elliott PM, *et al.* Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:1220–1230. https://doi.org/10.1177/2047487317702519
803. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, *et al.* Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;**326**:1108–1114. https://doi.org/10.1056/NEJM199204233261703
804. Anan R, Greve G, Thierfelder L, Watkins H, McKenna WJ, Solomon S, *et al.* Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994;**93**:280–285. https://doi.org/10.1172/JCI116957
805. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA, *et al.* Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:549–555. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00530-X
806. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR, Will ML, Nishimura RA, Tajik AJ, *et al.* Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:2042–2048. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01900-9
807. Garcia-Giustiniani D, Arad M, Ortiz-Genga M, Barriales-Villa R, Fernandez X, Rodriguez-Garcia I, *et al.* Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the beta myosin heavy chain. *Heart* 2015;**101**:1047–1053. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307205
808. Van Driest SL, Maron BJ, Ackerman MJ. From malignant mutations to malignant domains: the continuing search for prognostic significance in the mutant genes causing hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2004;**90**:7–8. https://doi.org/10.1136/heart.90.1.7
809. Fananapazir L, Epstein ND. Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Insights provided by comparisons of kindreds with distinct and identical beta-myosin heavy chain gene mutations. *Circulation* 1994;**89**:22–32. https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.1.22

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

810. Landstrom AP, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;**122**:2441–2449;discussion 2450. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954446
811. Richard P, Charron P, Leclercq C, Ledeuil C, Carrier L, Dubourg O, *et al.* Homozygotes for a R869G mutation in the beta-myosin heavy chain gene have a severe form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000;**32**:1575–1583. https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1193
812. Richard P, Isnard R, Carrier L, Dubourg O, Donatien Y, Mathieu B, *et al.* Double heterozygosity for mutations in the beta-myosin heavy chain and in the cardiac myosin binding protein C genes in a family with hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet* 1999;**36**:542–545. https://doi.org/10.1136/jmg.36.7.542
813. Jeschke B, Uhl K, Weist B, Schroder D, Meitinger T, Dohlemann C, *et al.* A high risk phenotype of hypertrophic cardiomyopathy associated with a compound genotype of two mutated beta-myosin heavy chain genes. *Hum Genet* 1998;**102**:299–304. https://doi.org/10.1007/s004390050695
814. Kaski JP, Syrris P, Esteban MT, Jenkins S, Pantazis A, Deanfield JE, *et al.* Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;**2**:436–441. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.821314
815. Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, *et al.* Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008;**358**:1899–1908. https://doi.org/10.1056/NEJMoa075463
816. Lopes LR, Syrris P, Guttmann OP, O'Mahony C, Tang HC, Dalageorgou C, *et al.* Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2015;**101**:294–301. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306387
817. van Velzen HG, Vriesendorp PA, Oldenburg RA, van Slegtenhorst MA, van der Velden J, Schinkel AFL, *et al.* Value of genetic testing for the prediction of long-term outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;**118**:881–887. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.06.038
818. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;**53**:412–416. https://doi.org/10.1136/hrt.53.4.412
819. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, *et al.* Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;**93**:708–710. https://doi.org/10.1136/hrt.2006.099416
820. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;**8**:746–837. https://doi.org/10.1093/europace/eul108
821. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebregts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, *et al.* Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:829–835. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002553
822. Choi Y-J, Kim H-K, Lee SC, Park J-B, Moon I, Park J, *et al.* Validation of the hypertrophic cardiomyopathy risk-sudden cardiac death calculator in Asians. *Heart* 2019;**105**:1892–1897. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315160
823. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, *et al.* International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation* 2018;**137**:1015–1023. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030437
824. Fernandez A, Quiroga A, Ochoa JP, Mysuta M, Casabe JH, Biagetti M, *et al.* Validation of the 2014 European Society of Cardiology sudden cardiac death risk prediction model in hypertrophic cardiomyopathy in a reference center in South America. *Am J Cardiol* 2016;**118**:121–126. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.021
825. Norrish G, Ding T, Field E, McLeod K, Ilina M, Stuart G, *et al.* A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2019;**21**:1559–1565. https://doi.org/10.1093/europace/euz118
826. Ostman-Smith I, Sjoberg G, Alenius Dahlqvist J, Larsson P, Fernlund E. Sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy is best predicted by a combination of electrocardiogram risk-score and HCMRisk-Kids score. *Acta Paediatr* 2021;**110**:3105–3115. https://doi.org/10.1111/apa.16045
827. Magnusson P, Gadler F, Liv P, Morner S. Hypertrophic cardiomyopathy and implantable defibrillators in Sweden: inappropriate shocks and complications requiring surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:1088–1094. https://doi.org/10.1111/jce.12750
828. Norrish G, Chubb H, Field E, McLeod K, Ilina M, Spentzou G, *et al.* Clinical outcomes and programming strategies of implantable cardioverter-defibrillator devices in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: a UK National Cohort Study. *Europace* 2021;**23**:400–408. https://doi.org/10.1093/europace/euaa307
829. Liebregts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Hansen PR, Seggewiss H, *et al.* Validation of the HCM Risk-SCD model in patients with hypertrophic cardiomyopathy following alcohol septal ablation. *Europace* 2018;**20**:f198–f203. https://doi.org/10.1093/europace/eux251
830. Veselka J, Liebregts M, Cooper R, Faber L, Januska J, Kashtanov M, *et al.* Prediction of sudden cardiac arrest after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: ASA-SCARRE risk score. *Am J Cardiol* 2022;**184**:120–126. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.08.028
831. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;**298**:405–412. https://doi.org/10.1001/jama.298.4.405
832. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterlinski M, Maciag A, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;**21**:883–889. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01716.x
833. Norrish G, Qu C, Field E, Cervi E, Khraiche D, Klaassen S, *et al.* External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:678–686. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab181
834. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C, *et al.* Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008;**1**:184–191. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.768119
835. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, *et al.* Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:875–887. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.007
836. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, *et al.* Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:867–874. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.010
837. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:370–377. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.11.021
838. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, *et al.* Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014;**100**:1851–1858. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305471
839. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart* 2015;**101**:1406–1411. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307682
840. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, *et al.* Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:857–870. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.060
841. Rowin EJ, Maron MS, Adler A, Albano AJ, Varnava AM, Spears D, *et al.* Importance of newer cardiac magnetic resonance-based risk markers for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 2022;**19**:782–789. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.017
842. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S, *et al.* Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:3033–3043. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.045
843. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, *et al.* Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;**91**:920–925. https://doi.org/10.1136/hrt.2003.031161
844. Kawarai H, Kajimoto K, Minami Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Risk of sudden death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011;**17**:459–464. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.01.015
845. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:922–934. https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.02.006
846. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;**5**:179–184. https://doi.org/10.4103/0974-2069.99622
847. Sepehrkhouy S, Gho J, van Es R, Harakalova M, de Jonge N, Dooijes D, *et al.* Distinct fibrosis pattern in desmosomal and phospholamban mutation carriers in hereditary cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2017;**14**:1024–1032. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.034
848. Chen W, Qian W, Zhang X, Li D, Qian Z, Xu H, *et al.* Ring-like late gadolinium enhancement for predicting ventricular tachyarrhythmias in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;**22**:1130–1138. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab117
849. Writing Group, Document Reading Group, EACVI Reviewers: this document was reviewed by members of the EACVI Scientific Documents Committee for 2014–2016

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

and 2016–2018. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1073–1089. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex146
850. Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision medicine in the management of dilated cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2921–2938. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.011
851. Merlo M, Cannata A, Sinagra G. Dilated cardiomyopathy: a paradigm of revolution in medicine. *J Clin Med* 2020;**9**:3385. https://doi.org/10.3390/jcm9113385
852. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, *et al.* Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:553–576. https://doi.org/10.1002/ejhf.1461
853. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Krapels IPC, Henkens M, Raafs A, Wang P, *et al.* Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2020;**13**:476–487. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003031
854. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Molgaard H, *et al.* Clinical and genetic investigations of 109 index patients with dilated cardiomyopathy and 445 of their relatives. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e006701. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006701
855. Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, Jurado A, Salas C, Gomez-Diaz I, *et al.* Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:625–635. https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.014
856. van der Meulen MH, Herkert JC, den Boer SL, du Marchie Sarvaas GJ, Blom N, Ten Harkel ADJ, *et al.* Genetic evaluation of a nation-wide Dutch pediatric DCM cohort: the use of genetic testing in risk stratification. *Circ Genom Precis Med* 2022;**15**:e002981. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.002981
857. Ware SM, Wilkinson JD, Tariq M, Schubert JA, Sridhar A, Colan SD, *et al.* Genetic causes of cardiomyopathy in children: first results from the pediatric cardiomyopathy genes study. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e017731. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017731
858. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, Verdonschot JAJ, Dal Ferro M, Espinosa MA, *et al.* Clinical risk score to predict pathogenic genotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:1115–1126. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.040
859. Cannata A, Merlo M, Dal Ferro M, Barbati G, Manca P, Paldino A, *et al.* Association of titin variations with late-onset dilated cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:371–377. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5890
860. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225–237. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399
861. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, *et al.* Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;**375**:1221–1230. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029
862. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Signorovitch J, *et al.* Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;**136**:1772–1780. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028829
863. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, Battioni L, Schofield T, Alhussein M, *et al.* Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart* 2018;**104**:230–236. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311430
864. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, *et al.* Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2020;**141**:1872–1884. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934
865. Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larranaga-Moreira JM, Salazar-Mendiguchia J, Diez-Lopez C, Restrepo-Cordoba MA, *et al.* Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;**74**:216–224. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.002
866. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, Merlo M, Gregorio C, Nee Chen S, *et al.* Phenotypic expression, natural history, and risk stratification of cardiomyopathy caused by filamin C truncating variants. *Circulation* 2021;**144**:1600–1611. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053521
867. Akhtar MM, Lorenzini M, Pavlou M, Ochoa JP, O'Mahony C, Restrepo-Cordoba MA, *et al.* Association of left ventricular systolic dysfunction among carriers of truncating variants in filamin C with frequent ventricular arrhythmia and end-stage heart failure. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:891–901. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1106
868. Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, Shen XS, Stuckless S, Young T-L, *et al.* Long-term clinical outcome of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in individuals with a p.S358L mutation in TMEM43 following implantable cardioverter defibrillator therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003589. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003589
869. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Molgaard H, *et al.* Pathogenic RBM20-variants are associated with a severe disease expression in male patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2019;**12**:e005700. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700
870. Ebert M, Wijnmaalen AP, de Riva M, Trines SA, Androulakis AFA, Glashan CA, *et al.* Prevalence and prognostic impact of pathogenic variants in patients with dilated cardiomyopathy referred for ventricular tachycardia ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:1103–1114. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.025
871. Rootwelt-Norberg C, Christensen AH, Skjolsvik ET, Chivulescu M, Vissing CR, Bundgaard H, *et al.* Timing of cardioverter-defibrillator implantation in patients with cardiac laminopathies–external validation of the LMNA-risk ventricular tachyarrhythmia calculator. *Heart Rhythm* 2023;**20**:423–429. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.11.024
872. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, Ochoa JP, Hey TM, Sabater Molina M, *et al.* Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e006832. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006832
873. Mirelis JG, Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Espinosa MA, Villacorta E, Navarro M, *et al.* Combination of late gadolinium enhancement and genotype improves prediction of prognosis in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1183–1196. https://doi.org/10.1002/ejhf.2514
874. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, *et al.* Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:2890–2905. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.030
875. Brilakis ES, Shen WK, Hammill SC, Hodge DO, Rea RF, Lexvold NY, *et al.* Role of programmed ventricular stimulation and implantable cardioverter defibrillators in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;**24**:1623–1630. https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.01623.x
876. Merino JL, Carmona JR, Fernandez-Lozano I, Peinado R, Basterra N, Sobrino JA. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. *Circulation* 1998;**98**:541–546. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.6.541
877. Russo V, Papa AA, Rago A, Ciardiello C, Martino AM, Stazi A, *et al.* Arrhythmic CArdiac DEath in MYotonic dystrophy type 1 patients (ACADEMY 1) study: the predictive role of programmed ventricular stimulation. *Europace* 2022;**24**:1148–1155. https://doi.org/10.1093/europace/euab282
878. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, *et al.* Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:493–500. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.078
879. Thuillot M, Maupain C, Gandjbakhch E, Waintraub X, Hidden-Lucet F, Isnard R, *et al.* External validation of risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:253–254. https://doi.org/10.1002/ejhf.1384
880. Ader F, De Groote P, Reant P, Rooryck-Thambo C, Dupin-Deguine D, Rambaud C, *et al.* FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet* 2019;**96**:317–329. https://doi.org/10.1111/cge.13594
881. Hodgkinson KA, Connors SP, Merner N, Haywood A, Young T-L, McKenna WJ, *et al.* The natural history of a genetic subtype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a p.S358L mutation in TMEM43. *Clin Genet* 2013;**83**:321–331. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01919.x
882. van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, Jongbloed JD, van Veldhuisen DJ, Wiesfeld AC, *et al.* Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:1199–1207. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs119
883. van Rijsingen IA, van der Zwaag PA, Groeneweg JA, Nannenberg EA, Jongbloed JD, Zwinderman AH, *et al.* Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;**7**:455–465. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000374
884. Hallstrom AP, Greene HL, Wyse DG, Zipes D, Epstein AE, Domanski MJ, *et al.* Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID)–rationale, design, and methods. *Am J Cardiol* 1995;**75**:470–475. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80583-9
885. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018;**104**:144–150. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310850
886. Jorda P, Toro R, Diez C, Salazar-Mendiguchia J, Fernandez-Falgueras A, Perez-Serra A, *et al.* Malignant arrhythmogenic role associated with RBM20: a comprehensive interpretation focused on a personalized approach. *J Pers Med* 2021;**11**:130. https://doi.org/10.3390/jpm11020130
887. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, *et al.* Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace* 2014;**16**:563–571. https://doi.org/10.1093/europace/eut291

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

888. Protonotarios A, Wicks E, Ashworth M, Stephenson E, Guttmann O, Savvatis K, *et al.* Prevalence of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography abnormalities in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2019;**284**:99–104. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.083
889. Casella M, Gasperetti A, Sicuso R, Conte E, Catto V, Sommariva E, *et al.* Characteristics of patients with arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: combining genetic and histopathologic findings. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;**13**:e009005. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.009005
890. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;**318**:129–133. https://doi.org/10.1056/NEJM198801213180301
891. Protonotarios A, Anastasakis A, Panagiotakos DB, Antoniades L, Syrris P, Vouliotis A, *et al.* Arrhythmic risk assessment in genotyped families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2016;**18**:610–616. https://doi.org/10.1093/europace/euv061
892. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastastakis A, Asimaki A, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020;**41**:1414–1429. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669
893. Cipriani A, Bauce B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: characterization of left ventricular phenotype and differential diagnosis with dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e014628. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014628
894. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, *et al.* Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:2175–2187. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.019
895. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, *et al.* Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J* 2015;**36**:847–855. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu509
896. Hermida A, Fressart V, Hidden-Lucet F, Donal E, Probst V, Deharo JC, *et al.* High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:792–800. https://doi.org/10.1002/ejhf.1423
897. DeWitt ES, Chandler SF, Hylind RJ, Beausejour Ladouceur V, Blume ED, VanderPluym C, *et al.* Phenotypic manifestations of arrhythmogenic cardiomyopathy in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:346–358. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.022
898. Protonotarios A, Elliott PM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as a hidden cause of paediatric myocarditis presentation. *Int J Cardiol* 2018;**271**:113–114. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.117
899. Bosman LP, Cadrin-Tourigny J, Bourfiss M, Aliyari Ghasabeh M, Sharma A, Tichnell C, *et al.* Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation. *Europace* 2020;**22**:787–796. https://doi.org/10.1093/europace/euaa039
900. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, *et al.* High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 2016;**13**:208–216. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.031
901. Protonotarios A, Anastasakis A, Tsatsopoulou A, Antoniades L, Prappa E, Syrris P, *et al.* Clinical significance of epsilon waves in arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:1204–1210. https://doi.org/10.1111/jce.12755
902. Gasperetti A, Cappelletto C, Carrick R, Targetti M, Tichnell C, Martino A, *et al.* Association of premature ventricular contraction burden on serial Holter monitoring with arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:378–385. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.6016
903. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, *et al.* Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2005;**111**:3042–3050. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486977
904. Hoogendoorn JC, Sramko M, Venlet J, Siontis KC, Kumar S, Singh R, *et al.* Electroanatomical voltage mapping to distinguish right-sided cardiac sarcoidosis from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:696–707. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.008
905. Avella A, d'Amati G, Pappalardo A, Re F, Silenzi PF, Laurenzi F, *et al.* Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:1127–1134. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01228.x
906. Casella M, Dello Russo A, Bergonti M, Catto V, Conte E, Sommariva E, *et al.* Diagnostic yield of electroanatomic voltage mapping in guiding endomyocardial biopsies. *Circulation* 2020;**142**:1249–1260. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046900
907. Tessier R, Marteau L, Vivien M, Guyomarch B, Thollet A, Fellah I, *et al.* 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the detection of myocardial inflammation in arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:e014065. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.014065
908. Gasperetti A, Rossi VA, Chiodini A, Casella M, Costa S, Akdis D, *et al.* Differentiating hereditary arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from cardiac sarcoidosis fulfilling 2010 ARVC Task Force Criteria. *Heart Rhythm* 2021;**18**:231–238. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.015
909. Laredo M, Duthoit G, Gandjbakhch E, Redheuil A, Hebert J-L. Total pericardium agenesis mistaken for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:120. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex251
910. Castelletti S, Crotti L, Dagradi F, Rella V, Salerno S, Parati G, *et al.* Partial pericardial agenesis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin J Sport Med* 2020;**30**:e159–e162. https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000733
911. Brosnan MJ, Te Riele A, Bosman LP, Hoorntje ET, van den Berg MP, Hauer RNW, *et al.* Electrocardiographic features differentiating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from an athlete's heart. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:1613–1625. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.09.008
912. D'Ascenzi F, Solari M, Corrado D, Zorzi A, Mondillo S. Diagnostic differentiation between arrhythmogenic cardiomyopathy and athlete's heart by using imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1327–1339. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.031
913. Rossi VA, Niederseer D, Sokolska JM, Kovacs B, Costa S, Gasperetti A, *et al.* A novel diagnostic score integrating atrial dimensions to differentiate between the athlete's heart and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Med* 2021;**10**:4094. https://doi.org/10.3390/jcm10184094
914. van Tintelen JP, Van Gelder IC, Asimaki A, Suurmeijer AJH, Wiesfeld ACP, Jongbloed JDH, *et al.* Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. *Heart Rhythm* 2009;**6**:1574–1583. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.041
915. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AFM, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet* 2008;**82**:809–821. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.01.010
916. Costa S, Medeiros-Domingo A, Gasperetti A, Akdis D, Berger W, James CA, *et al.* Impact of genetic variant reassessment on the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy based on the 2010 Task Force Criteria. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e003047. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003047
917. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, *et al.* Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:955–964. https://doi.org/10.1002/ejhf.1534
918. Gasperetti A, Targetti M, Olivotto I. Anti-arrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the importance of optimal beta-blocker dose titration. *Int J Cardiol* 2021;**338**:150–151. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.009
919. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, *et al.* Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;**36**:3227–3237. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv162
920. Cappelletto C, Gregorio C, Barbati G, Romani S, De Luca A, Merlo M, *et al.* Antiarrhythmic therapy and risk of cumulative ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2021;**334**:58–64. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.069
921. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, *et al.* Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:609–615. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.052
922. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992;**86**:29–37. https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.1.29
923. Ermakov S, Gerstenfeld EP, Svetlichnaya Y, Scheinman MM. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2017;**14**:564–569. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.12.010
924. Rolland T, Badenco N, Maupain C, Duthoit G, Waintraub X, Laredo M, *et al.* Safety and efficacy of flecainide associated with beta-blockers in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2022;**24**:278–284. https://doi.org/10.1093/europace/euab182
925. Daimee UA, Assis FR, Murray B, Tichnell C, James CA, Calkins H, *et al.* Clinical outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: insights from the Johns Hopkins ARVC Program. *Heart Rhythm* 2021;**18**:1369–1376. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.04.028
926. Mathew S, Saguner AM, Schenker N, Kaiser L, Zhang P, Yashuiro Y, *et al.* Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a sequential approach. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e010365. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010365
927. Gandjbakhch E, Laredo M, Berruezo A, Gourraud JB, Sellal JM, Martins R, *et al.* Outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia without implantable cardioverter-defibrillator in selected patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2021;**23**:1428–1436. https://doi.org/10.1093/europace/euab172

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

928. Assis FR, Krishnan A, Zhou X, James CA, Murray B, Tichnell C, *et al.* Cardiac sympathectomy for refractory ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;**16**:1003–1010. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.019
929. Shen L-S, Liu L-M, Zheng L-H, Hu F, Hu Z-C, Liu S-Y, *et al.* Ablation strategies for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol* 2020;**17**:694–703. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.11.001
930. Romero J, Patel K, Briceno D, Alviz I, Gabr M, Diaz JC, *et al.* Endo-epicardial ablation vs endocardial ablation for the management of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;**31**:2022–2031. https://doi.org/10.1111/jce.14593
931. Christiansen MK, Haugaa KH, Svensson A, Gilljam T, Madsen T, Hansen J, *et al.* Incidence, predictors, and success of ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (from the Nordic ARVC Registry). *Am J Cardiol* 2020;**125**:803–811. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.026
932. Briceno DF, Liang JJ, Shirai Y, Markman TM, Chahal A, Tschabrunn C, *et al.* Characterization of structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with recurrent ventricular tachycardia after ablation: insights from repeat electroanatomic voltage mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;**13**:e007611. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007611
933. Laredo M, Da Silva L, Extramiana F, Lellouche N, Varlet E, Amet D, *et al.* Catheter ablation of electrical storm in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2020;**17**:41–48. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.022
934. Berruezo A, Acosta J, Fernandez-Armenta J, Pedrote A, Barrera A, Arana-Rueda E, *et al.* Safety, long-term outcomes and predictors of recurrence after first-line combined endoepicardial ventricular tachycardia substrate ablation in arrhythmogenic cardiomyopathy. Impact of arrhythmic substrate distribution pattern. A prospective multicentre study. *Europace* 2017;**19**:607–616. https://doi.org/10.1093/europace/euw212
935. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, *et al.* Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2108–2115. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.062
936. de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, Desai S, Whyte G, Sheppard MN. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. *Heart* 2009;**95**:1409–1414. https://doi.org/10.1136/hrt.2009.168369
937. D'Silva A, Papadakis M. Sudden cardiac death in athletes. *Eur Cardiol* 2015;**10**:48–53. https://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.01.48
938. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1959–63. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.03.002
939. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, *et al.* Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2018;**15**:1097–1107. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.01.031
940. Orgeron GM, Te Riele A, Tichnell C, Wang W, Murray B, Bhonsale A, *et al.* Performance of the 2015 International Task Force Consensus Statement risk stratification algorithm for implantable cardioverter-defibrillator placement in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**:e005593. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005593
941. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:e91–e220. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054
942. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, *et al.* Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2006;**113**:776–782. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561571
943. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;**108**:3084–3091. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2
944. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, *et al.* Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:119–125. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.035
945. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, *et al.* Sudden cardiac death prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a multinational collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;**14**:e008509. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008509
946. Platonov PG, Haugaa KH, Bundgaard H, Svensson A, Gilljam T, Hansen J, *et al.* Primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2019;**123**:1156–1162. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.12.049
947. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, *et al.* Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1485–1496. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.043
948. Watkins DA, Hendricks N, Shaboodien G, Mbele M, Parker M, Vezi BZ, *et al.* Clinical features, survival experience, and profile of plakophylin-2 gene mutations in participants of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy registry of South Africa. *Heart Rhythm* 2009;**6**(11 Suppl):S10–S17. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.08.018
949. Hulot J-S, Jouven X, Empana J-P, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;**110**:1879–1884. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143375.93288.82
950. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2540–2550. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.951
951. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, *et al.* Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: an EACVI expert consensus document in collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1090–1121. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex034
952. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;**29**:277–314. https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011
953. Fenton MJ, Chubb H, McMahon AM, Rees P, Elliott MJ, Burch M. Heart and heart-lung transplantation for idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart* 2006;**92**:85–89. https://doi.org/10.1136/hrt.2004.049502
954. Saeed M, Liu H, Liang C-H, Wilson MW. Magnetic resonance imaging for characterizing myocardial diseases. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;**33**:1395–1414. https://doi.org/10.1007/s10554-017-1127-x
955. Arbustini E, Morbini P, Grasso M, Fasani R, Verga L, Bellini O, *et al.* Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:645–653. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00026-6
956. Arbustini E, Grasso M, Rindi G, Arosio P, Gavazzi A, Diegoli M, *et al.* H and L ferritins in myocardium in iron overload. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1233–1236. https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90202-V
957. Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB, Bjork ST, Levi S, Santambrogio P, *et al.* The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia. *PLoS One* 2015;**10**:e0116396. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116396
958. Dixit MP, Greifer I. Nephropathic cystinosis associated with cardiomyopathy: a 27-year clinical follow-up. *BMC Nephrol* 2002;**3**:8. https://doi.org/10.1186/1471-2369-3-8
959. Giovannoni I, Callea F, Travaglini L, Amodeo A, Cogo P, Secinaro A, *et al.* Heart transplant and 2-year follow up in a child with generalized arterial calcification of infancy. *Eur J Pediatr* 2014;**173**:1735–1740. https://doi.org/10.1007/s00431-014-2447-7
960. Gambarin FI, Disabella E, Narula J, Diegoli M, Grasso M, Serio A, *et al.* When should cardiologists suspect Anderson–Fabry disease? *Am J Cardiol* 2010;**106**:1492–1499. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.07.016
961. Ben-Ami R, Puglisi J, Haider T, Mehta D. The Mount Sinai Hospital clinicalpathological conference: a 45-year-old man with Pompe's disease and dilated cardiomyopathy. *Mt Sinai J Med* 2001;**68**:205–212.
962. Kawano H, Kawamura K, Kanda M, Ishijima M, Abe K, Hayashi T, *et al.* Histopathological changes of myocytes in restrictive cardiomyopathy. *Med Mol Morphol* 2021;**54**:289–295. https://doi.org/10.1007/s00795-021-00293-7
963. Kaski JP, Syrris P, Burch M, Tome-Esteban MT, Fenton M, Christiansen M, *et al.* Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 2008;**94**:1478–1484. https://doi.org/10.1136/hrt.2007.134684
964. Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen S, Elliott P, van Langen IM, Meder B, *et al.* The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J* 2015;**36**:1367–1370. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv122
965. Menon SC, Michels VV, Pellikka PA, Ballew JD, Karst ML, Herron KJ, *et al.* Cardiac troponin T mutation in familial cardiomyopathy with variable remodeling and restrictive physiology. *Clin Genet* 2008;**74**:445–454. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01062.x
966. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2871–2886. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.079

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

967. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017;**121**:819–837. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310982
968. Mori H, Kogaki S, Ishida H, Yoshikawa T, Shindo T, Inuzuka R, *et al.* Outcomes of restrictive cardiomyopathy in Japanese children–a retrospective cohort study. *Circ J* 2022;**86**:1943–1949. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0706
969. Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO, Towbin JA, Denfield SW. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;**102**:876–882. https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.8.876
970. Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009;**24**:214–220. https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32832a1d2e
971. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;**101**:2490–2496. https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.21.2490
972. Anderson HN, Cetta F, Driscoll DJ, Olson TM, Ackerman MJ, Johnson JN. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children and young adults. *Am J Cardiol* 2018;**121**:1266–1270. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.045
973. Walsh MA, Grenier MA, Jefferies JL, Towbin JA, Lorts A, Czosek RJ. Conduction abnormalities in pediatric patients with restrictive cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2012;**5**:267–273. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964395
974. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, *et al.* An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1076–1096. https://doi.org/10.1002/ejhf.1960
975. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, *et al.* Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;**105**:2812–2817. https://doi.org/10.1073/pnas.0712309105
976. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;**5**:30. https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30
977. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, *et al.* Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;**123**:416–427. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014
978. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, *et al.* X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;**89**:44–54. https://doi.org/10.1111/cge.12613
979. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, *et al.* Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;**91**:284–293. https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004
980. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovac AC, *et al.* Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:922–936. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024
981. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, *et al.* Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet* 2019;**96**:107–117. https://doi.org/10.1111/cge.13546
982. Bracamonte ER, Kowalewska J, Starr J, Gitomer J, Alpers CE. Iatrogenic phospholipidosis mimicking Fabry disease. *Am J Kidney Dis* 2006;**48**:844–850. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.05.034
983. Politei J, Frabasil J, Durand C, Di Pietrantonio S, Fernandez A, Alberton V, *et al.* Incidental finding of cornea verticillata or lamellar inclusions in kidney biopsy: measurement of lyso-Gb3 in plasma defines between Fabry disease and drug-induced phospholipidosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021;**1867**:165985. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165985
984. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;**21**:493–506. https://doi.org/10.1002/ajmg.1320210312
985. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;**25**:161–179. https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.002
986. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;**381**:333–342. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61023-X
987. Tartaglia M, Gelb BD. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS-MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 2010;**1214**:99–121. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05790.x
988. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, *et al.* Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010;**126**:746–759. https://doi.org/10.1542/peds.2009-3207
989. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, *et al.* Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;**29**:465–468. https://doi.org/10.1038/ng772
990. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, *et al.* Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007;**100**:736–741. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.093
991. Limongelli G, Sarkozy A, Pacileo G, Calabro P, Digilio MC, Maddaloni V, *et al.* Genotype-phenotype analysis and natural history of left ventricular hypertrophy in LEOPARD syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;**146A**:620–628. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32206
992. Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, Chatfield KC, Chidekel A, Dobyns W, *et al.* Costello syndrome: clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A* 2019;**179**:1725–1744. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270
993. Gripp KW, Hopkins E, Sol-Church K, Stabley DL, Axelrad ME, Doyle D, *et al.* Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. *Am J Med Genet A* 2011;**155A**:706–716. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33884
994. Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, *et al.* Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2014;**134**:e1149–e1162. https://doi.org/10.1542/peds.2013-3189
995. Allanson JE, Anneren G, Aoki Y, Armour CM, Bondeson ML, Cave H, *et al.* Cardio-facio-cutaneous syndrome: does genotype predict phenotype? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;**157C**:129–135. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30295
996. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, *et al.* Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006;**38**:294–296. https://doi.org/10.1038/ng1749
997. Calcagni G, Gagliostro G, Limongelli G, Unolt M, De Luca E, Digilio MC, *et al.* Atypical cardiac defects in patients with RASopathies: updated data on CARNET study. *Birth Defects Res* 2020;**112**:725–731. https://doi.org/10.1002/bdr2.1670
998. Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, Asoh K, McCrindle BW, Williams WG, *et al.* Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis* 2011;**6**:41–47. https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2010.00465.x
999. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, *et al.* Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;**164**:442–448. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.018
1000. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, *et al.* Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 2014;**99**:629–634. https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305047
1001. Cerrato F, Pacileo G, Limongelli G, Gagliardi MG, Santoro G, Digilio MC, *et al.* A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes. *Cardiol Young* 2008;**18**:575–580. https://doi.org/10.1017/S104795110800320X
1002. Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis* 2014;**9**:144–150. https://doi.org/10.1111/chd.12102
1003. Ishizawa A, Oho S, Dodo H, Katori T, Homma SI. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: the clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn* 1996;**38**:84–90. https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.1996.tb03444.x
1004. Bertola DR, Castro MAA, Yamamoto GL, Honjo RS, Ceroni JR, Buscarilli MM, *et al.* Phenotype-genotype analysis of 242 individuals with RASopathies: 18-year experience of a tertiary center in Brazil. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;**184**:896–911. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31851
1005. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, *et al.* Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007;**115**:773–781. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621185
1006. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:1813–1822. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00421-0
1007. Jackson G, Anand IS, Oram S. Asymmetric septal hypertrophy and propranolol treatment in a case of Ullrich–Noonan syndrome. *Br Heart J* 1979;**42**:611–614. https://doi.org/10.1136/hrt.42.5.611
1008. Chen H, Li X, Liu X, Wang J, Zhang Z, Wu J, *et al.* Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: results from a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2019;**14**:29. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1010-z
1009. McCallen LM, Ameduri RK, Denfield SW, Dodd DA, Everitt MD, Johnson JN, *et al.* Cardiac transplantation in children with Noonan syndrome. *Pediatr Transplant* 2019;**23**:e13535. https://doi.org/10.1111/petr.13535
1010. Chen S, Chen L, Jiang Y, Xu H, Sun Y, Shi H, *et al.* Early outcomes of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children with Noonan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2022;**34**:655–665. https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.07.027
1011. Schleihauf J, Cleuziou J, Pabst von Ohain J, Meierhofer C, Stern H, Shehu N, *et al.* Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:538–544. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx369
1012. Holzmann J, Tibby SM, Rosenthal E, Qureshi S, Morgan G, Krasemann T. Results of balloon pulmonary valvoplasty in children with Noonan's syndrome. *Cardiol Young* 2018;**28**:647–652. https://doi.org/10.1017/S1047951117002827
1013. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;**92**:128–132. https://doi.org/10.1136/adc.2006.104547

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

1014. Anderson K, Cnota J, James J, Miller EM, Parrott A, Pilipenko V, *et al.* Prevalence of Noonan spectrum disorders in a pediatric population with valvar pulmonary stenosis. *Congenit Heart Dis* 2019;**14**:264–273. https://doi.org/10.1111/chd.12721
1015. Ko S, Komuro J, Katsumata Y, Shiraishi Y, Kawakami T, Yamada Y, *et al.* Peripheral pulmonary stenosis with Noonan syndrome treated by balloon pulmonary angioplasty. *Pulm Circ* 2020;**10**:2045894020954310. https://doi.org/10.1177/2045894020954310
1016. Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, *et al.* Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;**335**:1169–1175. https://doi.org/10.1056/NEJM199610173351601
1017. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, *et al.* Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996;**271**:1423–1427. https://doi.org/10.1126/science.271.5254.1423
1018. Cai K, Frederick RO, Tonelli M, Markley JL. Interactions of iron-bound frataxin with ISCU and ferredoxin on the cysteine desulfurase complex leading to Fe-S cluster assembly. *J Inorg Biochem* 2018;**183**:107–116. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.03.007
1019. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, *et al.* The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;**59**:554–560.
1020. Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, *et al.* Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 1999;**87**:168–174.https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19991119)87:2<168::AID-AJMG8>3.0.CO;2-2
1021. Ackroyd RS, Finnegan JA, Green SH. Friedreich's ataxia. A clinical review with neurophysiological and echocardiographic findings. *Arch Dis Child* 1984;**59**:217–221. https://doi.org/10.1136/adc.59.3.217
1022. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981;**104**:589–620. https://doi.org/10.1093/brain/104.3.589
1023. Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, *et al.* Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976;**3**:279–286. https://doi.org/10.1017/S0317167100025464
1024. Hoffman-Zacharska D, Mazurczak T, Zajkowski T, Tataj R, Gorka-Skoczylas P, Polatynska K, *et al.* Friedreich ataxia is not only a GAA repeats expansion disorder: implications for molecular testing and counselling. *J Appl Genet* 2016;**57**:349–355. https://doi.org/10.1007/s13353-015-0331-4
1025. de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019;**14**:51. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1013-9
1026. Raman SV, Phatak K, Hoyle JC, Pennell ML, McCarthy B, Tran T, *et al.* Impaired myocardial perfusion reserve and fibrosis in Friedreich ataxia: a mitochondrial cardiomyopathy with metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2011;**32**:561–567. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq443
1027. Pousset F, Legrand L, Monin ML, Ewenczyk C, Charles P, Komajda M, *et al.* A 22-year follow-up study of long-term cardiac outcome and predictors of survival in Friedreich ataxia. *JAMA Neurol* 2015;**72**:1334–1341. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1855
1028. Meyer C, Schmid G, Gorlitz S, Ernst M, Wilkens C, Wilhelms I, *et al.* Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia–assessment by cardiac MRI. *Mov Disord* 2007;**22**:1615–1622. https://doi.org/10.1002/mds.21590
1029. Casazza F, Morpurgo M. The varying evolution of Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;**77**:895–898. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)89194-1
1030. Child JS, Perloff JK, Bach PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark RA. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:1370–1378. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80159-0
1031. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 2011;**303**:1–12. https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.01.010
1032. Payne RM, Peverill RE. Cardiomyopathy of Friedreich's ataxia (FRDA). *Ir J Med Sci* 2012;**181**:569–570. https://doi.org/10.1007/s11845-012-0808-7
1033. Payne RM, Wagner GR. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and research. *J Child Neurol* 2012;**27**:1179–1186. https://doi.org/10.1177/0883073812448535
1034. Weidemann F, Rummey C, Bijnens B, Stork S, Jasaityte R, Dhooge J, *et al.* The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation* 2012;**125**:1626–1634. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059477
1035. Weidemann F, Liu D, Hu K, Florescu C, Niemann M, Herrmann S, *et al.* The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia – new biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol* 2015;**194**:50–57. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.074
1036. Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rotig A. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999;**354**:477–479. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01341-0
1037. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;**6**:878–886. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70220-X
1038. Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2010;**67**:941–947. https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.168
1039. Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, *et al.* Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy–results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011;**161**:639–645.e1. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.038
1040. Cook A, Boesch S, Heck S, Brunt E, Klockgether T, Schols L, *et al.* Patient-reported outcomes in Friedreich's ataxia after withdrawal from idebenone. *Acta Neurol Scand* 2019;**139**:533–539. https://doi.org/10.1111/ane.13088
1041. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, *et al.* The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;**112**:332–340. https://doi.org/10.1542/peds.112.2.332
1042. Gillette PC, Nihill MR, Singer DB. Electrophysiological mechanism of the short PR interval in Pompe disease. *Am J Dis Child* 1974;**128**:622–6. https://doi.org/10.1001/archpedi.1974.02110300032005
1043. Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan A-S, *et al.* Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;**344**:1823–1831. https://doi.org/10.1056/NEJM200106143442403
1044. Sternick EB, Oliva A, Magalhaes LP, Gerken LM, Hong K, Santana O, *et al.* Familial pseudo-Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;**17**:724–732. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00485.x
1045. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, McKenna WJ, Sparks EA, Kanter RJ, *et al.* Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;**109**:357–362. https://doi.org/10.1172/JCI0214571
1046. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRG, *et al.* Clinical spectrum of PRKAG2 syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003121. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003121
1047. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, *et al.* Clinical features and natural history of PRKAG2 variant cardiac glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:186–197. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.029
1048. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, Haas TS, Spirito P, Wright GB, *et al.* Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009;**301**:1253–1259. https://doi.org/10.1001/jama.2009.371
1049. Lotan D, Salazar-Mendiguchia J, Mogensen J, Rathore F, Anastasakis A, Kaski J, *et al.* Clinical profile of cardiac involvement in Danon disease: a multicenter European registry. *Circ Genom Precis Med* 2020;**13**:e003117. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003117
1050. Stevens-Lapsley JE, Kramer LR, Balter JE, Jirikowic J, Boucek D, Taylor M. Functional performance and muscle strength phenotypes in men and women with Danon disease. *Muscle Nerve* 2010;**42**:908–914. https://doi.org/10.1002/mus.21811
1051. D'Souza RS, Levandowski C, Slavov D, Graw SL, Allen LA, Adler E, *et al.* Danon disease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail* 2014;**7**:843–849. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105
1052. Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, *et al.* Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000;**406**:906–910. https://doi.org/10.1038/35022604
1053. Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, Magalhaes L, Scarpelli R, Correia FS, *et al.* Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Heart Rhythm* 2011;**8**:58–64. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.081
1054. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, *et al.* Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:922–930. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.053
1055. Hahn SH, Kronn D, Leslie ND, Pena LDM, Tanpaiboon P, Gambello MJ, *et al.* Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study. *Genet Med* 2018;**20**:1284–1294. https://doi.org/10.1038/gim.2018.2
1056. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, *et al.* Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009;**11**:210–219. https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31819d0996
1057. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, *et al.* Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;**36**:2585–2594. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338
1058. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, *et al.* Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016;**37**:1826–1834. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv583
1059. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, *et al.* Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;**38**:2879–2887. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350
1060. Asif T, Gomez J, Singh V, Doukky R, Nedeltcheva A, Malhotra S. Comparison of planar with tomographic pyrophosphate scintigraphy for transthyretin cardiac amyloidosis: perils and pitfalls. *J Nucl Cardiol* 2021;**28**:104–111. https://doi.org/10.1007/s12350-020-02328-5
1061. Maestro-Benedicto A, Vela P, de Frutos F, Mora N, Pomares A, Gonzalez-Vioque E, *et al.* Frequency of hereditary transthyretin amyloidosis among elderly patients with transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:2367–2373. https://doi.org/10.1002/ejhf.2658
1062. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, *et al.* Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;**120**:1203–1212. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334
1063. Lopez-Sainz A, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, Dominguez F, Restrepo-Cordoba MA, Cobo-Marcos M, *et al.* Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;**74**:149–158. https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.12.020
1064. Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL. AL amyloidosis: current chemotherapy and immune therapy treatment strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2021;**3**:467–487. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.09.003
1065. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, *et al.* Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012;**164**:222–228.e1. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.015
1066. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, *et al.* Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1014–1020. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033
1067. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, *et al.* A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;**39**:2799–2806. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589
1068. Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, *et al.* Diuretic dose and NYHA functional class are independent predictors of mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC CardioOncol* 2020;**2**:414–424. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.06.007
1069. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, *et al.* Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;**30**:989–995. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724
1070. Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, Doros G, Sanchorawala V. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2019;**133**:215–223. https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-858951
1071. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR amyloidosis: current and emerging management strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2021;**3**:488–505. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.06.006
1072. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Rapezzi C, Emdin M. Safety and tolerability of neurohormonal antagonism in cardiac amyloidosis. *Eur J Intern Med* 2020;**80**:66–72. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.015
1073. Mitrani LR, De Los Santos J, Driggin E, Kogan R, Helmke S, Goldsmith J, *et al.* Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding. *Amyloid* 2021;**28**:30–34. https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1810010
1074. Rehorn MR, Loungani RS, Black-Maier E, Coniglio AC, Karra R, Pokorney SD, *et al.* Cardiac implantable electronic devices: a window into the evolution of conduction disease in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:1144–1154. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.020
1075. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, *et al.* Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015;**20**:117–124. https://doi.org/10.1007/s10741-015-9480-0
1076. Higgins AY, Annapureddy AR, Wang Y, Minges KE, Lampert R, Rosenfeld LE, *et al.* Survival following implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e016038. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016038
1077. Kim EJ, Holmes BB, Huang S, Lugo R, Al Aboud A, Goodman S, *et al.* Outcomes in patients with cardiac amyloidosis and implantable cardioverter-defibrillator. *Europace* 2020;**22**:1216–1223. https://doi.org/10.1093/europace/euaa094
1078. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, *et al.* Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;**379**:1007–1016. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689
1078a. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, *et al.* Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med* 2023. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303765. Online ahead of print.
1079. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;**286**:1218–1227. https://doi.org/10.1001/jama.286.10.1218
1080. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, *et al.* Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;**36**:533–553. https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000115224.88514.3A
1081. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2004;**38**:651–661. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2003.12.012
1082. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;**262**:1053–1057. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(53)90665-5
1083. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002;**288**:1994–2000. https://doi.org/10.1001/jama.288.16.1994
1084. Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A, Gyntelberg F, Jensen MT. Midlife cardiorespiratory fitness and the long-term risk of mortality: 46 years of follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:987–995. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.045
1085. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, *et al.* Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;**354**:i3857. https://doi.org/10.1136/bmj.i3857
1086. Kim K, Choi S, Hwang SE, Son JS, Lee J-K, Oh J, *et al.* Changes in exercise frequency and cardiovascular outcomes in older adults. *Eur Heart J* 2020;**41**:1490–1499. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz768
1087. Lee IM. Physical activity and cancer prevention–data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003;**35**:1823–1827. https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000093620.27893.23
1088. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984;**311**:874–877. https://doi.org/10.1056/NEJM198410043111402
1089. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;**329**:1677–1683. https://doi.org/10.1056/NEJM199312023292301
1090. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier M-C, Mustafic H, *et al.* Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011;**124**:672–681. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008979
1091. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d'Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, *et al.* Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med* 2012;**366**:130–140. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106468
1092. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Letter by Maron *et al.* regarding article, "Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe)". *Circulation* 2019;**139**:1557–1558. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038189
1093. Peterson DF, Siebert DM, Kucera KL, Thomas LC, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, *et al.* Etiology of sudden cardiac arrest and death in US competitive athletes: a 2-year prospective surveillance study. *Clin J Sport Med* 2020;**30**:305–314. https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000598
1094. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;**339**:364–369. https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390602
1095. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, *et al.* Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark–implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm* 2010;**7**:1365–1371. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.05.021
1096. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:880–885. https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90844-3
1097. Maron BJ, Zipes DP. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities–general considerations. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1318–1321. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.006
1098. Maron BJ, Harris KM, Thompson PD, Eichner ER, Steinberg MH. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 14: Sickle Cell Trait: A Scientific Statement From the

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2444–2446. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.046
1099. Reineck E, Rolston B, Bragg-Gresham JL, Salberg L, Baty L, Kumar S, *et al.* Physical activity and other health behaviors in adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;**111**:1034–1039. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.018
1100. Sweeting J, Ingles J, Timperio A, Patterson J, Ball K, Semsarian C. Physical activity in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence of inactivity and perceived barriers. *Open Heart* 2016;**3**:e000484. https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000484
1101. Olivotto I, Maron BJ, Tomberli B, Appelbaum E, Salton C, Haas TS, *et al.* Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:449–457. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.062
1102. Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, Ashley EA, Michels M, Colan SD, *et al.* Association of obesity with adverse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:65–72. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4268
1103. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, *et al.* Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:1422–1445. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi325
1104. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;**109**:1494–1498. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.363
1105. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, Naji P, Smedira NG, Thamilarasan M, *et al.* Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:26–36. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.010
1106. Konhilas JP, Watson PA, Maass A, Boucek DM, Horn T, Stauffer BL, *et al.* Exercise can prevent and reverse the severity of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2006;**98**:540–548. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000205766.97556.00
1107. Pelliccia A, Borrazzo C, Caselli S, Lemme E, Musumeci MB, Maestrini V, *et al.* Neither athletic training nor detraining affects LV hypertrophy in adult, low-risk patients with HCM. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:170–171. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.012
1108. Klempfner R, Kamerman T, Schwammenthal E, Nahshon A, Hay I, Goldenberg I, *et al.* Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:13–19. https://doi.org/10.1177/2047487313501277
1109. Kwon S, Lee H-J, Han K-D, Kim DH, Lee S-P, Hwang I-C, *et al.* Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality in 7666 adults with hypertrophic cardiomyopathy (HCM): more physical activity is better. *Br J Sports Med* 2021;**55**:1034–1040. https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-101987
1110. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif J-C, *et al.* Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;**123**:13–22. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938282
1111. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith H-J, *et al.* Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1337–1344. https://doi.org/10.1002/ejhf.181
1112. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA, Link M, McNitt S, Polonsky B, *et al.* Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;**36**:1735–1743. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv110
1113. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, Lawless C, Saarel E, Ackerman M, *et al.* Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of a prospective multinational registry. *Circulation* 2017;**135**:2310–2312. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027828
1114. Lie OH, Rootwelt-Norberg C, Dejgaard LA, Leren IS, Stokke MK, Edvardsen T, *et al.* Prediction of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy: a primary prevention cohort study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1377–1386. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.017
1115. Costa S, Koch K, Gasperetti A, Akdis D, Brunckhorst C, Fu G, *et al.* Changes in exercise capacity and ventricular function in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the impact of sports restriction during follow-up. *J Clin Med* 2022;**11**:1150. https://doi.org/10.3390/jcm11051150
1116. Sawant AC, Te Riele AS, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Tandri H, *et al.* Safety of American Heart Association-recommended minimum exercise for desmosomal mutation carriers. *Heart Rhythm* 2016;**13**:199–207. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.035
1117. Lie OH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, *et al.* Harmful effects of exercise intensity and exercise duration in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:744–753. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.01.010
1118. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, *et al.* 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;**42**:17–96. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605
1119. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, Garcia-Prieto J, Garcia-Ruiz JM, Pizarro G, *et al.* Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1438–1450. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.045
1120. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1636–1643. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.041
1121. Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, Gati S, Beasley I, Clift P, *et al.* Outcomes of cardiac screening in adolescent soccer players. *N Engl J Med* 2018;**379**:524–534. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714719
1122. Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, Owens D, Prutkin JM, *et al.* Pathogeneses of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:198–204. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001376
1123. Skjolsvik ET, Hasselberg NE, Dejgaard LA, Lie OH, Andersen K, Holm T, *et al.* Exercise is associated with impaired left ventricular systolic function in patients with lamin A/C genotype. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e012937. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012937
1124. Dejgaard LA, Haland TF, Lie OH, Ribe M, Bjune T, Leren IS, *et al.* Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;**250**:157–163. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.015
1125. Pelliccia A, Caselli S, Pelliccia M, Musumeci MB, Lemme E, Di Paolo FM, *et al.* Clinical outcomes in adult athletes with hypertrophic cardiomyopathy: a 7-year follow-up study. *Br J Sports Med* 2020;**54**:1008–1012. https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100890
1126. Saarel EV, Law I, Berul CI, Ackerman MJ, Kanter RJ, Sanatani S, *et al.* Safety of sports for young patients with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of the multinational ICD sports registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**:e006305. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006305
1127. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, *et al.* Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;**104**:515–521. https://doi.org/10.1161/hc3001.093437
1128. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilén U, Webb GD, Niwa K, *et al.* Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:657–665. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs270
1129. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, *et al.* Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;**20**:1565–1565ao. https://doi.org/10.1093/europace/euy067
1130. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;**39**:3165–3241. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340
1131. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, *et al.* Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1131–1141. https://doi.org/10.1002/ejhf.780
1132. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;**366**:2257–2266. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840
1133. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, *et al.* Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;**38**:1509–1516. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx032
1134. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;**160**:191–196. https://doi.org/10.1001/archinte.160.2.191
1135. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;**36**:2793–2867. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316
1136. Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, *et al.* Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* 2013;**77**:1166–1170. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1275
1137. Krul SP, van der Smagt JJ, van den Berg MP, Sollie KM, Pieper PG, van Spaendonck-Zwarts KY. Systematic review of pregnancy in women with inherited

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:584–594. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr040
1138. Castrini AI, Lie OH, Leren IS, Estensen ME, Stokke MK, Klaeboe LG, *et al.* Number of pregnancies and subsequent phenotype in a cross-sectional cohort of women with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:192–198. https://doi.org/10.1093/ehjci/jey061
1139. Platonov PG, Castrini AI, Svensson A, Christiansen MK, Gilljam T, Bundgaard H, *et al.* Pregnancies, ventricular arrhythmias, and substrate progression in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the Nordic ARVC Registry. *Europace* 2020;**22**:1873–1879. https://doi.org/10.1093/europace/euaa136
1140. Gandjbakhch E, Varlet E, Duthoit G, Fressart V, Charron P, Himbert C, *et al.* Pregnancy and newborn outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Int J Cardiol* 2018;**258**:172–178. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.067
1141. Wu L, Liang E, Fan S, Zheng L, Hu F, Liu S, *et al.* Effect of pregnancy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;**125**:613–617. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.008
1142. Castrini AI, Skjolsvik E, Estensen ME, Almaas VM, Skulstad H, Lyseggen E, *et al.* Pregnancy and progression of cardiomyopathy in women with LMNA genotypepositive. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024960. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024960
1143. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, Mason J, Balint OH, Sermer M, *et al.* Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;**55**:45–52. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.036
1144. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, *et al.* Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;**121**:1465–1473. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496
1145. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, *et al.* Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;**38**:2671–2679. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355
1146. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:207–221. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014
1147. Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, *et al.* Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:827–843. https://doi.org/10.1002/ejhf.1493
1148. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, *et al.* ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002;**105**:1257–1267. https://doi.org/10.1161/circ.105.10.1257
1149. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, *et al.* 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;**35**:2383–2431. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282
1150. Sahoo RK, Dash SK, Raut PS, Badole UR, Upasani CB. Perioperative anesthetic management of patients with hypertrophic cardiomyopathy for noncardiac surgery: a case series. *Ann Card Anaesth* 2010;**13**:253–256. https://doi.org/10.4103/0971-9784.69049
1151. Dhillon A, Khanna A, Randhawa MS, Cywinski J, Saager L, Thamilarasan M, *et al.* Perioperative outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing non-cardiac surgery. *Heart* 2016;**102**:1627–1632. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309442
1152. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, *et al.* Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:715–731. https://doi.org/10.1002/ejhf.1494
1153. Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, *et al.* Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;**34**:2529–2537. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht070
1154. D'Amato R, Tomberli B, Castelli G, Spoladore R, Girolami F, Fornaro A, *et al.* Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1190–1196. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.06.018
1155. van der Meulen M, den Boer S, du Marchie Sarvaas GJ, Blom N, Ten Harkel ADJ, Breur H, *et al.* Predicting outcome in children with dilated cardiomyopathy: the use of repeated measurements of risk factors for outcome. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:1472–1481. https://doi.org/10.1002/ehf2.13233
1156. Cheng H, Lu M, Hou C, Chen X, Wang J, Yin G, *et al.* Relation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac remodeling and function assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015;**115**:341–347. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.040
1157. Chivulescu M, Lie OH, Popescu BA, Skulstad H, Edvardsen T, Jurcut RO, *et al.* High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2020;**41**:1401–1410. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz570
1158. Norrish G, Forshaw N, Woo C, Avanis MC, Field E, Cervi E, *et al.* Outcomes following general anaesthesia in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Dis Child* 2019;**104**:471–475. https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315366
1159. Kazmers A, Cerqueira MD, Zierler RE. Perioperative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J Vasc Surg* 1988;**8**:307–315. https://doi.org/10.1016/0741-5214(88)90283-2
1160. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, Stetson PD, Reyentovich A, Maurer MS. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest Heart Fail* 2010;**16**:45–49. https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2009.00130.x
1161. Barbara DW, Hyder JA, Behrend TL, Abel MD, Schaff HV, Mauermann WJ. Safety of noncardiac surgery in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy at a tertiary care center. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;**30**:659–664. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.08.017
1162. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, *et al.* PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;**62**:1365–1372. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.069
1163. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, *et al.* Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;**310**:66–74. https://doi.org/10.1001/jama.2013.7588
1164. Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, *et al.* The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:170–180. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1630
1165. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, *et al.* Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1599–1606. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.028
1166. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, Baty LC, Day SM, Kullo IJ, *et al.* Establishment of specialized clinical cardiovascular genetics programs: recognizing the need and meeting standards: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2019;**12**:e000054. https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000054
1167. Burton H, Alberg C, Stewart A. *Heart to Heart: Inherited Cardiovascular Conditions Services*. Cambridge, UK: PHG Foundation, 2009.
1168. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, *et al.* Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1160–1166. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.03.038
1169. Kamimura D, Cain LR, Mentz RJ, White WB, Blaha MJ, DeFilippis AP, *et al.* Cigarette smoking and incident heart failure: insights from the Jackson Heart Study. *Circulation* 2018;**137**:2572–2582. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031912
1170. Gottdiener JS, Buzkova P, Kahn PA, DeFilippi C, Shah S, Barasch E, *et al.* Relation of cigarette smoking and heart failure in adults >/=65 years of age (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2022;**168**:90–98. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.12.021
1171. Park J, Lee H-J, Kim SK, Yi J-E, Shin DG, Lee JM, *et al.* Smoking aggravates ventricular arrhythmic events in non-ischemic dilated cardiomyopathy associated with a late gadolinium enhancement in cardiac MRI. *Sci Rep* 2018;**8**:15609. https://doi.org/10.1038/s41598-018-34145-9
1172. Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, *et al.* Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010;**96**(Suppl 2):ii1–ii16. https://doi.org/10.1136/hrt.2010.203091
1173. Fumagalli C, Olivotto I. The importance of sex differences in patients with hypertrophic cardiomyopathy – tailoring management and future perspectives. *Am J Med Sci* 2020;**360**:433–434. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.004
1174. Terauchi Y, Kubo T, Baba Y, Hirota T, Tanioka K, Yamasaki N, *et al.* Gender differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Cardiol* 2015;**65**:423–428. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.07.010

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024

1175. Sabater-Molina M, Saura D, Garcia-Molina Saez E, Gonzalez-Carrillo J, Polo L, Perez-Sanchez I, *et al.* A novel founder mutation in MYBPC3: phenotypic comparison with the most prevalent MYBPC3 mutation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; **70**:105–114. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.06.025
1176. Adalsteinsdottir B, Burke M, Maron BJ, Danielsen R, Lopez B, Diez J, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in myosin-binding protein C (MYBPC3) Icelandic founder mutation carriers. *Open Heart* 2020;**7**:e001220. https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001220
1177. Lakdawala NK, Olivotto I, Day SM, Han L, Ashley EA, Michels M, *et al.* Associations between female sex, sarcomere variants, and clinical outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e003062. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003062
1178. Lorenzini M, Anastasiou Z, O'Mahony C, Guttman OP, Gimeno JR, Monserrat L, *et al.* Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:73–80. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4534
1179. Batzner A, Aicha D, Pfeiffer B, Neugebauer A, Seggewiss H. Sex-related differences in symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy – time for a new definition? *Int J Cardiol* 2021;**328**:117–121. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.039
1180. Sreenivasan J, Khan MS, Kaul R, Bandyopadhyay D, Hooda U, Aronow WS, *et al.* Sex differences in the outcomes of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:930–932. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.002
1181. Meghji Z, Nguyen A, Fatima B, Geske JB, Nishimura RA, Ommen SR, *et al.* Survival differences in women and men after septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2019;**4**:237–245. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0084
1182. Butters A, Lakdawala NK, Ingles J. Sex differences in hypertrophic cardiomyopathy: interaction with genetics and environment. *Curr Heart Fail Rep* 2021;**18**:264–273. https://doi.org/10.1007/s11897-021-00526-x
1183. Rowin EJ, Maron MS, Wells S, Patel PP, Koethe BC, Maron BJ. Impact of sex on clinical course and survival in the contemporary treatment era for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012041. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012041
1184. D'Amario D, Camilli M, Migliaro S, Canonico F, Galli M, Arcudi A, *et al.* Sex-related differences in dilated cardiomyopathy with a focus on cardiac dysfunction in oncology. *Curr Cardiol Rep* 2020;**22**:102. https://doi.org/10.1007/s11886-020-01377-z
1185. Vissing CR, Rasmussen TB, Dybro AM, Olesen MS, Pedersen LN, Jensen M, *et al.* Dilated cardiomyopathy caused by truncating titin variants: long-term outcomes, arrhythmias, response to treatment and sex differences. *J Med Genet* 2021;**58**:832–841. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107178
1186. Dominguez F, Cuenca S, Bilinska Z, Toro R, Villard E, Barriales-Villa R, *et al.* Dilated cardiomyopathy due to BLC2-associated athanogene 3 (BAG3) mutations. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2471–2481. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2181
1187. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, *et al.* Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;**350**:2151–2158. https://doi.org/10.1056/NEJMoa033088
1188. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, *et al.* Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1392–1400. https://doi.org/10.1002/ejhf.1216
1189. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, *et al.* Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012;**366**:619–628. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186
1190. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2017;**136**:2068–2082. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792
1191. Choudhary N, Tompkins C, Polonsky B, McNitt S, Calkins H, Mark Estes NA, *et al.* Clinical presentation and outcomes by sex in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: findings from the North American ARVC registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;**27**:555–562. https://doi.org/10.1111/jce.12947
1192. Akdis D, Saguner AM, Shah K, Wei C, Medeiros-Domingo A, von Eckardstein A, *et al.* Sex hormones affect outcome in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: from a stem cell derived cardiomyocyte-based model to clinical biomarkers of disease outcome. *Eur Heart J* 2017;**38**:1498–1508. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx011
1193. Kimura Y, Noda T, Otsuka Y, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, *et al.* Potentially lethal ventricular arrhythmias and heart failure in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the differences between men and women? *JACC Clin Electrophysiol* 2016;**2**:546–555. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.02.019
1194. Hoorntje ET, Te Rijdt WP, James CA, Pilichou K, Basso C, Judge DP, *et al.* Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathology, genetics, and concepts in pathogenesis. *Cardiovasc Res* 2017;**113**:1521–1531. https://doi.org/10.1093/cvr/cvx150
1195. Rootwelt-Norberg C, Lie OH, Chivulescu M, Castrini AI, Sarvari SI, Lyseggen E, *et al.* Sex differences in disease progression and arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace* 2021;**23**:1084–1091. https://doi.org/10.1093/europace/euab077
1196. Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, Laroche C, Charron P, Gimeno J, *et al.* Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;**9**:42–53. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac006
1197. Wasserstrum Y, Barriales-Villa R, Fernandez-Fernandez X, Adler Y, Lotan D, Peled Y, *et al.* The impact of diabetes mellitus on the clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;**40**:1671–1677. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy625
1198. Limongelli G, Monda E, D'Aponte A, Caiazza M, Rubino M, Esposito A, *et al.* Combined effect of Mediterranean diet and aerobic exercise on weight loss and clinical status in obese symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2021;**17**:303–313. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.01.003
1199. Asatryan B, Asimaki A, Landstrom AP, Khanji MY, Odening KE, Cooper LT, *et al.* Inflammation and immune response in arrhythmogenic cardiomyopathy: state-of-the-art review. *Circulation* 2021;**144**:1646–1655. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055890
1200. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;**55**:2000547. https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020
1201. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;**382**:1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032
1202. Capacity-Covid Collaborative Consortium, Leoss Study Group. Clinical presentation, disease course, and outcome of COVID-19 in hospitalized patients with and without pre-existing cardiac disease: a cohort study across 18 countries. *Eur Heart J* 2022;**43**:1104–1120. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab656
1203. Omidi F, Hajikhani B, Kazemi SN, Tajbakhsh A, Riazi S, Mirsaeidi M, *et al.* COVID-19 and cardiomyopathy: a systematic review. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:695206. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695206
1204. Gimeno JR, Olivotto I, Rodriguez AI, Ho CY, Fernandez A, Quiroga A, *et al.* Impact of SARS-Cov-2 infection in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of an international multicentre registry. *ESC Heart Fail* 2022;**9**:2189–2198. https://doi.org/10.1002/ehf2.13964

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608 by guest on 25 February 2024