

Trattamento non farmacologico eco-guidato nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Giovanni La Canna¹, Matteo Montorfano², Eleonora Ficarra¹, Iassen Michev², Elvia Capritti¹, Antonio Grimaldi¹, Francesco De Cobelli³, Alessandro Verzini¹, Antonio Colombo², Ottavio Alfieri¹

¹Sezione di Ecocardiografia, Divisione di Cardiocirurgia, ²Divisione di Emodinamica, ³Servizio di Radiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Istituto Universitario San Raffaele, Milano

Key words:
Echo-Doppler;
Hypertrophic
cardiomyopathy;
Myocardial contrast
echocardiography;
Therapy.

As a relevant cause of symptoms and adverse clinical prognosis, left ventricular obstruction should be regarded as an important therapeutic target in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. The surgical approach (including septal myectomy or mitral valve surgery) and percutaneous transluminal septal myocardial ablation offer a non-pharmacological option for the treatment of symptomatic left ventricular obstruction and symptoms unresponsive to medical treatment. The surgical approach is established as an effective strategy for relieving symptoms from dynamic obstruction. Percutaneous septal ablation, on the other hand, has only recently been introduced into clinical practice and, despite its efficacy as an obstructive abolisher, little is known about the prognostic long-term impact of procedural-induced myocardial damage. Due to its accuracy and diagnostic versatility, including intraprocedural use, Doppler echocardiography provides essential information for the planning and monitoring of non-pharmacological therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (3): 192-205)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 15 luglio 2005; nuova stesura il 30 agosto 2005; accettato l'1 settembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni La Canna

Sezione di Ecocardiografia
Divisione
di Cardiocirurgia
Istituto Universitario
San Raffaele
Via Olgettina, 60
20132 Milano
E-mail:
lacanna.giovanni@hsr.it

Introduzione

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è una malattia primaria del miocardio conseguente ad alterazioni strutturali e funzionali del sarcomero geneticamente determinate¹⁻⁵. Le caratteristiche fenotipiche della malattia possono comprendere: disorganizzazione strutturale delle miocellule (“disarray”) con variabile ipertrofia e fibrosi delle pareti ventricolari; alterazioni anatomico-funzionali dell'apparato valvolare mitralico con o senza ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro; anomalie morfo-funzionali del circolo coronarico. La disorganizzazione strutturale miocitaria (“disarray”) e l'ipertrofia miocardica primaria (non correlata a cause di sovraccarico ventricolare), rappresentano gli elementi caratterizzanti la CMI, mentre i rimanenti fattori possono essere presenti in maniera variabile e determinare peculiari quadri fisiopatologici e clinici.

La CMI può presentarsi in maniera familiare, con modello di trasmissione autosomica dominante, o viceversa, sporadica. Sono state identificate circa 200 mutazioni genetiche di 10 differenti geni, capaci di tipizzare tuttavia soltanto il 50-60% delle

CMI³. Circa il 20% delle CMI si manifestano in età senile e il 20% almeno dei soggetti con il “trait” genetico non presentano ipertrofia miocardica. La CMI è relativamente frequente con una prevalenza abbastanza omogenea e compresa, secondo le stime dei maggiori studi di comunità, tra 0.16 e 0.20%⁶. La storia clinica della CMI è variabile e scarsamente predicibile. La CMI può avere un decorso clinicamente silente e costituire nella maggioranza dei casi un riscontro occasionale durante screening diagnostico-opportunistici; viceversa, essa può comportare l'insorgenza di sintomi invalidanti o esordire con morte improvvisa ed inaspettata. In considerazione pertanto dell'incidenza stimata di 1:500, una proporzione non irrilevante è potenzialmente esposta al rischio di morte improvvisa⁶.

Il trattamento terapeutico della CMI si propone di abolire la sintomatologia e, possibilmente, di prevenire o almeno ridurre il rischio di morte improvvisa mediante misure farmacologiche ed opzioni non farmacologiche. La fisiopatologia dei sintomi è alquanto complessa e può essere riconducibile ai seguenti meccanismi:

- aumento della pressione di riempimento ventricolare sinistra per alterazioni della

funzione diastolica (da rigidità di camera o di muscolo), primarie o ischemia-mediate;

- ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro;
- insufficienza mitralica ostruzione-correlata;
- vasodilatazione periferica inappropriata (per stimolo dei meccanocettori intracardiaci o per disfunzione del sistema nervoso autonomo);
- aritmie.

Nei pazienti con sintomi refrattari al trattamento medico e correlabili ad ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro sono indicate opzioni terapeutiche non farmacologiche, comprendenti l'intervento chirurgico, la procedura di alcolizzazione settale e l'impianto di pacemaker. La selezione dei pazienti che possono beneficiare delle procedure terapeutiche non farmacologiche, presuppone la dimostrazione di sintomi correlabili all'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro ed un'accurata valutazione della condizione anatomico-funzionale sottesa all'ostruzione stessa. L'eco-Doppler può fornire le necessarie informazioni anatomico-funzionali per la pianificazione e la valutazione dell'efficacia della terapia non farmacologica nel singolo paziente. In considerazione dell'applicabilità in sala operatoria ed in sala di emodinamica nonché durante test di stimolo, l'eco-Doppler può rappresentare una metodica di largo impatto nella gestione clinico-terapeutica della CMI. Nella presente rassegna sarà esaminato il ruolo dell'eco-Doppler nell'inquadramento anatomico-funzionale della CMI e nella selezione della procedura terapeutica non farmacologica più appropriata al meccanismo dell'ostruzione ventricolare sinistra nel singolo paziente. Parte delle informazioni sono basate sulla nostra esperienza relativa all'utilizzazione sistematica dell'eco-Doppler intraoperatoria (transesofagea ed epicardica) durante chirurgia della CMI ed all'impiego intraprocedurale della metodica integrata con ecocontrastografia intracoronarica in pazienti candidati ad alcolizzazione settale percutanea.

Ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro

L'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro è una componente caratteristica della CMI e può essere responsabile del meccanismo fisiopatologico dei sintomi in una rilevante proporzione di pazienti. L'ostruzione è di tipo dinamico e può essere variabile o inducibile mediante opportuni stimoli. Lo sviluppo dell'ostruzione dinamica presuppone, nella maggioranza dei casi, il coinvolgimento anatomico-funzionale dell'apparato valvolare mitralico. L'eco-Doppler ha l'importante merito di aver caratterizzato i potenziali meccanismi sottesi allo sviluppo dell'ostruzione nei pazienti con CMI.

Ostruzione dipendente da movimento sistolico anteriore della valvola mitrale

Il movimento sistolico anteriore della valvola mitrale (SAM) rappresenta il meccanismo più comune dell'o-

struzione dinamica e costituisce un importante marker diagnostico. Il lembo anteriore della valvola mitrale, di fatto, esercita l'importante funzione di modulare la trasformazione del ventricolo sinistro dopo la fase di riempimento da camera di influsso in camera di efflusso⁷. Questa funzione è dipendente dal "tethering" del muscolo papillare che, determinando il normale allineamento del lembo anteriore rispetto alle forze intracavitarie di coaptazione, condiziona la completa trasformazione del ventricolo sinistro in camera di efflusso priva del potenziale ostacolo dell'apparato valvolare mitralico. La malposizione anteriore del muscolo papillare comporta una anteriorizzazione del piano di coaptazione dei lembi mitralici conseguente alla riduzione del rispettivo angolo di orientamento rispetto al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT). Il lembo anteriore, soprattutto, se allungato viene spinto per il malallineamento non più perpendicolare con le forze intracavitarie verso il LVOT con conseguente sviluppo del SAM. Ne deriva in caso di contatto con il setto durante la sistole lo sviluppo di ostruzione dinamica all'efflusso e correlata insufficienza mitralica funzionale da malcoaptazione. La deformazione della geometria del LVOT genera per effetto Venturi un ulteriore spostamento sistolico anteriore ed incremento dell'ostruzione del LVOT. L'ipertrofia settale comporta inoltre una deformazione della normale reologia intraventricolare con un riallineamento postero-laterale del flusso. Di conseguenza il lembo anteriore subisce un'ulteriore spinta sistolica verso il setto ("pushing effect") con una perdita di autonomia del ventricolo sinistro come esclusiva camera di efflusso dopo la fase di riempimento. La progressiva esposizione del lembo anteriore della valvola mitrale alle forze di eiezione induce un ulteriore incremento del SAM e della malcoaptazione dei lembi^{2,8-11}. Il SAM in relazione alla malcoaptazione sistolica dei lembi mitralici determina un'insufficienza valvolare ostruzione-correlata.

Ostruzione indipendente da movimento sistolico anteriore della valvola mitrale

L'ostruzione dinamica può essere determinata esclusivamente dal contatto sistolico settale del muscolo papillare anteroposto, che generalmente si verifica a livello medio-ventricolare. Questo meccanismo può coesistere con l'ostruzione SAM-dipendente o viceversa realizzarsi in maniera isolata. Altri meccanismi dell'ostruzione sono correlati all'inserzione anomala di un muscolo papillare sul LVOT senza interposizione di corde tendinee. Questa anomalia è conseguente ad una mancata differenziazione dell'apparato cordale che generalmente avviene intorno alla dodicesima settimana della vita intrauterina. Fasci muscolari aberranti o tessuto mitralico accessorio possono determinare ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro allorché rispettivamente si inseriscono o prollassano nel LVOT durante la sistole. Queste anomalie possono essere isolate, associarsi ad ipertrofia miocardica di entità variabile o

costituire anomalie associate alla sindrome malformativa del canale atrioventricolare^{8,12-14}. La calcificazione dell'anello mitralico è relativamente frequente nei pazienti con CMI in età avanzata. L'ipertrofia massiva a livello medio-ventricolare o apicale determina un'ostruzione da oblitterazione cavitaria, caratterizzata da un inizio precoce pre-eiettivo. Una possibile evoluzione di questo meccanismo è rappresentata dalla formazione di aneurisma apicale per infarto o danno miocardico silente progressivo.

Implicazioni clinico-prognostiche dell'ostruzione dinamica

L'ostruzione ventricolare sinistra rappresenta una determinante fisiopatologica caratteristica della CMI, riportata in circa il 25% dei pazienti in condizioni di riposo. Per molti anni il significato clinico e fisiopatologico dell'ostruzione è stato oggetto di discussione e di interpretazioni non univoche¹⁵. Contrariamente alle opinioni che hanno dominato la cultura degli anni '80 sul ruolo "illusorio" dell'ostruzione dinamica, recenti studi clinici condotti su ampie casistiche hanno evidenziato che l'ostruzione dinamica rappresenta una determinante clinico-prognostica sfavorevole anche in pazienti paucisintomatici¹⁶. È importante rilevare che la capacità predittiva dell'ostruzione è risultata relativamente indipendente dall'entità del gradiente intra-ventricolare rilevabile in condizioni basali¹⁷. Queste osservazioni sono di fatto da interpretare in relazione alla natura dinamica e fluttuante dell'ostruzione ed impongono, per un'adeguata scelta terapeutica, una valutazione nei casi di assenza o di minima entità del gradiente mediante test provocativi (preferibilmente test da sforzo).

L'ostruzione può essere evocabile con opportune manovre farmacologiche o fisiche capaci di incrementare l'inotropismo cardiaco (dobutamina, isoproterenolo, sforzo) o di determinare inappropriate sottrazioni di carico con riduzione del volume cavitario ventricolare sinistro (vasodilatatori, diuretici). Tuttavia, il test di stimolo più appropriato per l'induzione dell'ostruzione dinamica è rappresentato dal test da sforzo. Il monitoraggio mediante eco-Doppler è molto accurato nell'evidenziare e quantizzare l'ostruzione dinamica che generalmente compare appena dopo lo sforzo per il rapido declino dei valori di pressione arteriosa sistemica e delle resistenze vascolari in concomitanza dell'esaltazione del tono simpatico. Il test farmacologico con dobutamina è caratterizzato da una bassa specificità per l'inducibilità di ostruzione anche in soggetti apparentemente normali, ma può mantenere, su indicazione clinica, uno spazio di utilizzazione in soggetti non eleggibili a test da sforzo.

La valutazione con test di provocazione è essenziale al fine di evitare il rischio del mancato riconoscimento dell'ostruzione dinamica, come meccanismo dell'eventuale sintomatologia clinica, e di perseguire di conseguenza un'inappropriata scelta terapeutica.

L'ostruzione dinamica, in quanto rappresenta una delle potenziali e molteplici determinanti del profilo prognostico sfavorevole dei pazienti con CMI (Tabella 1)^{1,16-35}, è da considerarsi come target terapeutico primario nei pazienti con CMI.

Trattamento non farmacologico dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro

Il trattamento non farmacologico della CMI è finalizzato a risolvere la sintomatologia clinica conseguente all'ostruzione ventricolare sinistra refrattaria a trattamento medico massimo tollerato. Le procedure non farmacologiche comprendono l'intervento chirurgico, l'alcolizzazione settale e l'impianto di pacemaker^{1,36}. Esse sono da considerarsi come misure terapeutiche palliative, in quanto agiscono su uno degli aspetti del complesso clinico-patologico della malattia. L'abolizione dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro e della correlata insufficienza mitralica può determinare una riduzione della pressione sistolo-diastolica intracavitaria, un miglioramento della perfusione miocardica di base e dopo sforzo, una riduzione dell'ipertensione del circolo polmonare^{2,4,37}.

Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico comprende l'intervento di miectomia settale e procedure di chirurgia mitralica (riparativa o sostitutiva)^{38,39}.

Intervento di miectomia settale

Nell'era del dominio dell'"ipotesi non ostruttiva" l'intervento di miectomia settale è stato sottoutilizzato per il trattamento della CMI¹⁵. L'ostruzione dinamica, in quanto interpretata come epifenomeno "illusorio" conseguente all'eccessivo svuotamento della cavità ventricolare sinistra, non era considerata responsabile dei sin-

Tabella 1. Determinanti del profilo prognostico sfavorevole nella cardiomiopatia ipertrofica.

Familiarità per morte improvvisa
Storia di sincope da sforzo ed in età giovanile
Estensione della fibrosi miocardica
Fenotipo precoce
Estensione dell'ipertrofia
Ipertrofia estrema in età pediatrica
Malperfusion coronarica
Maladattamento emodinamico da sforzo
Ipotensione arteriosa in soggetti giovani
Ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro
Senza correlazione con l'entità del gradiente a riposo
Pazienti paucisintomatici
Fibrillazione atriale
Profilo genetico maligno
Tachicardie ventricolari non sostenute

tomi e pertanto meritevole soltanto di trattamento farmacologico. L'intervento di miectomia settale tuttavia si è rivelato altamente efficace (70-90%) nel risolvere la sintomatologia e nell'incrementare la capacità funzionale nei pazienti con ostruzione all'efflusso di base o inducibile^{38,44}. L'approccio chirurgico può essere eseguito per via transaortica, per via atriale sinistra o mediante ventricolotomia parziale. Introdotta da Morrow nel 1978, la miectomia settale transaortica rappresenta la procedura chirurgica di scelta e consiste nell'esposizione del setto interventricolare basale attraverso aortotomia e retrazione meccanica della cuspidi coronaria destra. L'incisione del setto viene praticata mediante due linee verticali appena al di sotto dell'anello tra la cuspidi destra e la cuspidi sinistra evitando se possibile lesioni del tessuto di conduzione. La miectomia deve essere sufficientemente profonda in senso transmurale per determinare un adeguato allargamento del tratto di efflusso (LVOT) senza tuttavia determinare difetto del setto interventricolare. Inoltre la miectomia deve essere estesa in direzione longitudinale fino al punto di contatto settale del SAM e, quando presente, fino al punto di contatto settale del muscolo papillare. Possono sussistere delle difficoltà tecniche conseguenti all'inadeguata esposizione dell'anatomia settale, al rischio di difetto interventricolare, all'inaccessibilità per localizzazioni dell'ipertrofia medio-settale (sede eccessivamente distale dell'ipertrofia rispetto al piano valvolare aortico o per spiccato malallineamento del setto con il piano dell'aorta ascendente). L'inserzione di fasci muscolo-tendinei parasettali può contribuire alla genesi dell'ostruzione e richiedere la relativa resezione chirurgica in aggiunta alla procedura di miectomia settale. D'altra parte, il mancato riconoscimento di fasci muscolo-tendinei ad inserzione settale può comportare, per una sovrastima dello spessore settale, il rischio di una procedura di miectomia settale potenzialmente inappropriata in termini di estensione transmurale e longitudinale.

Sono state identificate alcune determinanti cliniche ed ecocardiografiche predittive della mortalità a lungo termine: età > 50 anni, ingrandimento atriale sinistro, sviluppo di blocco atrioventricolare, storia di sincope preoperatoria^{43,45}. L'ingrandimento atriale sinistro costituisce un importante marker dell'impatto del sovraccarico sistolico conseguente all'insufficienza mitralica ostruzione-dipendente e del sovraccarico diastolico relativo all'aumento della pressione di riempimento ventricolare. Il blocco atrioventricolare può essere conseguente a fattori relativi alla procedura (errori nella tecnica chirurgica, necessità di una miectomia estesa), o al substrato miocardico non eliminabile dall'abolizione chirurgica dell'ostruzione, come supportato dalle implicazioni prognostiche della mortalità a lungo termine nella storia di sincope preoperatoria.

Chirurgia mitralica

Fattibilità, efficacia e rischi della miectomia settale transaortica sono condizionate dall'entità e la sede

prossimale dell'ipertrofia settale rispetto al piano valvolare aortico. La chirurgia mitralica rappresenta un'importante opzione terapeutica allorché il meccanismo dell'ostruzione si realizza per:

- contatto sistolico del setto con muscolo papillare antero-posteriore senza ipertrofia significativa del setto anteriore prossimale;
- inserzione diretta del muscolo papillare senza interposizione di corde tendinee;
- inserzione settale dei fasci muscolari aberranti.

Minakata et al.⁴⁶ hanno riportato un'elevata prevalenza (20%) di alterazioni del tratto di efflusso con coinvolgimento strutturale dell'apparato valvolare mitralico, che possono determinare o contribuire allo sviluppo dell'ostruzione dinamica ventricolare sinistra. Le alterazioni anatomiche possono rendere necessaria la sostituzione della valvola mitrale con asportazione completa dell'apparato sottovalvolare, al fine di un'efficacia e completa abolizione dell'ostruzione. In aggiunta all'intervento di chirurgia mitralica può essere indicato, in caso di massiva ipertrofia medio-cavitaria o di coinvolgimento del LVOT, un'associata procedura di miectomia settale, eseguibile rispettivamente mediante l'approccio transatriale sinistro secondo l'approccio transaortico. In particolare, nei pazienti in età senile è importante rimodellare per quanto possibile il LVOT al fine di evitare potenziali ostruzioni da contatto settale dello stent protesico, soprattutto in caso di impiego di protesi biologiche.

In alternativa all'intervento di sostituzione della valvola mitrale sono state proposte tecniche riparative mitraliche per la risoluzione dell'ostruzione dinamica, comprendenti: espansione del lembo anteriore mediante patch, plicatura del lembo anteriore, riposizionamento del muscolo papillare antero-laterale⁴⁷⁻⁴⁹. Il razionale della chirurgia riparativa è supportato dal ruolo primario delle anomalie dell'apparato valvolare mitralico nel determinismo dell'ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro da SAM⁹. L'intervento di plicatura determina una maggiore resistenza del lembo alle forze generatrici del SAM⁴⁸. L'intervento di espansione comporta un aumento della larghezza del lembo senza modificarne la lunghezza, con conseguente trazione delle rispettive corde tendinee ed aumentata resistenza del lembo anteriore all'effetto Venturi⁴⁹. Esistono tuttavia scarse e limitate esperienze sulle procedure riparative mitraliche per il trattamento dell'ostruzione dinamica della CMI. I pazienti con canale atrioventricolare possono presentare quadri variabili e complessi di ostruzione ventricolare sinistra che necessitano in casi selezionati di procedure di allargamento del tratto di efflusso secondo la tecnica di Konno¹⁴.

Ruolo dell'eco-Doppler nella pianificazione del trattamento chirurgico della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

L'eco-Doppler può fornire importanti e dettagliate informazioni sul meccanismo, sede ed entità dell'ostru-

zione all'efflusso ventricolare sinistro, nonché sulla distribuzione dell'ipertrofia settale. In considerazione della versatilità di approccio la metodica può essere impiegata in sala operatoria per via transesofagea ed epicardica e rappresentare un supporto essenziale per la pianificazione della strategia chirurgica e la valutazione della rispettiva efficacia prima della chiusura del torace^{39,50}. Nella Figura 1 sono riportate le informazioni anatomico-funzionali fornite dell'eco-Doppler (pre- ed intraoperatoria) per la pianificazione della strategia operatoria e basate sulla nostra esperienza maturata negli ultimi 15 anni. Il meccanismo anatomico-funzionale dell'ostruzione SAM-dipendente può avvalersi della miectomia transaortica allorché l'ipertrofia del setto prossimale è di entità sufficiente (> 18 mm) per consentire la procedura di miectomia senza i rischi di produrre un difetto interventricolare. Particolare attenzione deve essere posta nell'i-

dentificazione di fasci muscolo-tendinei parasettali che possono mimare gradi più importanti di ipertrofia settale e comportare il rischio di procedure inappropriate di miectomia settale. L'eco-Doppler intraoperatoria con approccio epicardico consente di definire in maniera accurata la zona target per l'estensione longitudinale della procedura di miectomia. La zona target è rappresentata dalla zona settale corrispondente all'origine dell'ostruzione ed identificabile in accordo con lo specifico meccanismo dell'ostruzione dinamica, rispettivamente dal punto di contatto settale del SAM e/o del muscolo papillare o dalla zona di obliterazione medio-cavitaria o apicale (Figura 2). L'intervento di miectomia settale risulta efficace soltanto se determina attraverso l'asportazione di una quantità di miocardio adeguata in senso trasmurale per l'allargamento del LVOT ed estesa in senso longitudinale in modo da comprendere l'intera



Figura 1. Trattamento chirurgico eco-guidato dell'ostruzione ventricolare sinistra nei pazienti con cardiomiopia ipertrofica. La zona target definisce la regione settale corrispondente alla sede dell'ostruzione, la zona target distale è > 4-5 cm dal piano valvolare aortico. AV = atrioventricolare; MP = muscolo papillare; SAM = movimento sistolico anteriore della valvola mitrale.

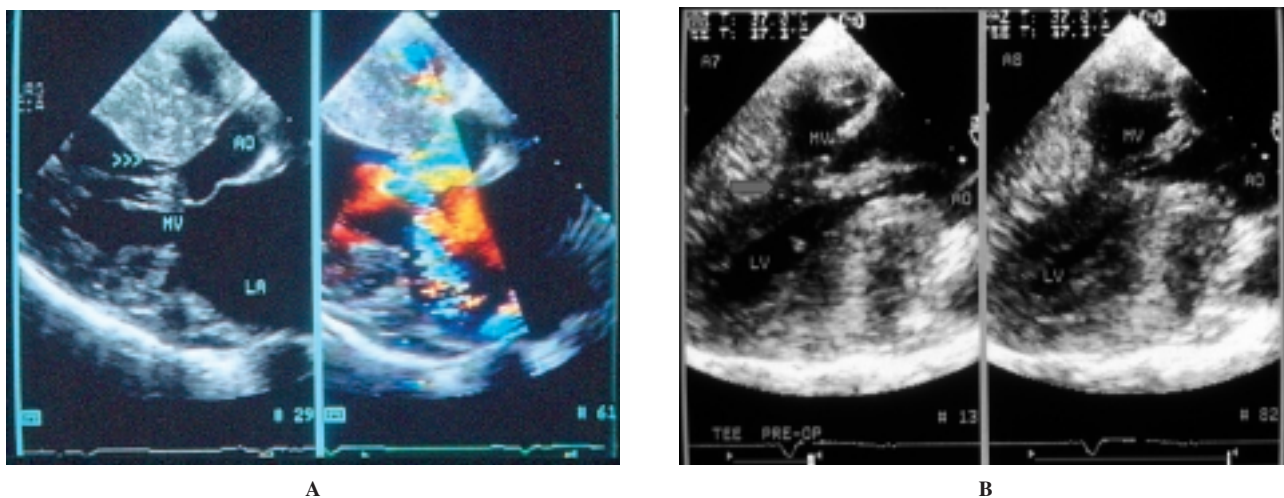


Figura 2. A: ecocardiogramma Doppler in proiezione parasternale asse lungo; l'immagine a sinistra evidenzia il classico movimento sistolico anteriore della valvola mitrale (MV) con il punto di contatto sistolico settale (>>>), utile per identificare la zona target. L'immagine a destra mostra la codificazione a colori dei flussi relativi all'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro ed all'associata insufficienza mitralica. B: ecocardiogramma transesofageo proiezione asse lungo con contatto sistolico settale del muscolo papillare antero-laterale (→). AO = aorta; LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro.

zona target ed eliminare il punto di contatto settale del SAM e dell'eventuale contatto settale del muscolo papillare. L'identificazione della sede della lesione target e dell'entità dell'ipertrofia del setto, in corrispondenza della lesione target, forniscono al cardiocirurgo le informazioni *in vivo* essenziali per la pianificazione di un'appropriata procedura di miectomia settale transaortica. L'ipertrofia settale della zona target < 18 mm, una zona target eccessivamente distale rispetto al piano valvolare aortico (> 4-5 cm), meccanismi medio-cavitari SAM-indipendenti di ostruzione costituiscono criteri anatomico-funzionali di non fattibilità della miectomia con approccio transaortico, rispettivamente per il rischio di difetto interventricolare iatrogeno e per inaccessibilità anatomica (specie in caso di malallineamento settale con riduzione dell'angolo setto/aorta). Come riportato in Figura 1 particolari condizioni anatomico-funzionali necessitano della chirurgia valvolare mitralica sostitutiva con associazione di eventuale miectomia settale secondo approccio transatriale. L'eco-Doppler per via epicardica rappresenta inoltre un rilevante supporto per definire l'eventuale necessità di estendere la procedura di miectomia al tratto di efflusso del ventricolo destro.

L'esame tridimensionale in tempo reale, eseguito secondo l'approccio epicardico, presenta in ragione della sua elevata risoluzione il vantaggio di una più accurata valutazione del meccanismo dell'ostruzione e dell'ipertrofia settale corrispondente alla zona target. Inoltre, la modalità di rappresentazione delle immagini risulta di più immediata comunicazione con il cardiocirurgo per pianificare l'estensione trasmurale e longitudinale dell'intervento di miectomia, altrimenti eseguito senza il beneficio di un'adeguata visualizzazione anatomica del setto interventricolare.

Nella Figura 3 viene riportato l'esame ecocardiografico tridimensionale con approccio epicardico in un paziente con CMI ostruttiva: l'evidenza di estrema ipertrofia settale ed il punto di contatto settale del SAM hanno guidato l'intervento di miectomia settale transaortica con efficace rimodellamento del LVOT e risoluzione dell'ostruzione dinamica.

Nella Figura 4 l'esame tridimensionale ha evidenziato un'anomala inserzione del muscolo papillare nel LVOT che ha determinato la necessità di sostituzione della valvola mitrale.

L'eco-Doppler offre l'opportunità, infine, di valutare l'efficacia dell'intervento di miectomia settale (attraverso la stima del LVOT, l'eliminazione del meccanismo ostruttivo e del gradiente intraventricolare) e definire la necessità di una revisione dell'intervento chirurgico. Eventuali complicanze meccaniche (difetto del setto interventricolare, insufficienza aortica, fistole coronariche) possono essere identificate e corrette prima della chiusura del torace^{39,50}. Marwick et al.⁵¹ in una casistica di 50 pazienti consecutivi riportano un rilevante contributo decisionale dell'ecocardiografia intraoperatoria con una prevalenza del 20% di revisione della procedura chirurgica per la presenza di ostruzione dinamica persistente dopo miectomia settale transaortica.



A



B

Figura 3. A: esame tridimensionale intraoperatorio mediante approccio epicardico in paziente con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva con evidenza del punto di contatto sistolico settale del movimento sistolico anteriore della valvola mitrale (→). B: dopo miectomia settale si evidenzia allargamento del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (→ →).

Alcolizzazione settale

La procedura di alcolizzazione settale transluminale percutanea è di recente introduzione nella pratica clinica e consiste nell'induzione di infarto miocardico mediante infusione intracoronarica di alcool nella branca settale dell'arteria coronarica discendente anteriore, corrispondente alla sede settale responsabile dell'ostruzione (zona target). L'obiettivo è di determinare una riduzione dello spessore e dell'ispessimento settale con un conseguente aumento dell'area del LVOT. La mortalità in centri ad elevata esperienza è bassa con un elevato grado di sicurezza, sovrapponibile a quello della miectomia settale e con elevato grado di fattibilità anche in soggetti anziani⁵¹⁻⁵⁵. La procedura per essere efficace deve comunque determinare la necrosi nella zona di contatto settale del SAM o del muscolo papillare antero-laterale, al fine di eliminare o ridurre l'ostruzione ventricolare sinistra e la correlata insufficienza mi-



Figura 4. Esame ecocardiografico tridimensionale intraoperatorio mediante approccio epicardico. Si evidenzia muscolo aberrante con inserzione nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, che ha richiesto intervento di sostituzione della valvola mitrale.

tralica. L'esito finale della procedura diventa pertanto condizionato dai seguenti fattori:

- identificazione della zona settale responsabile dell'ostruzione dinamica (zona target);
- identificazione dell'arteria coronarica settale tributaria della zona target;
- estensione e grado di sovrapposizione del territorio dell'arteria settale con la zona target;
- comunicazioni anomale dell'arteria settale tributaria della zona target.

Queste informazioni possono essere ottenute mediante ecocontrastografia miocardica intracoronarica (ECMI) effettuata prima dell'eventuale procedura di alcolizzazione. Sebbene l'abolizione del gradiente dopo occlusione di un ramo settale possa rappresentare un ausilio per selezionare il ramo coronarico tributario della zona target, l'ECMI è essenziale per un'appro-

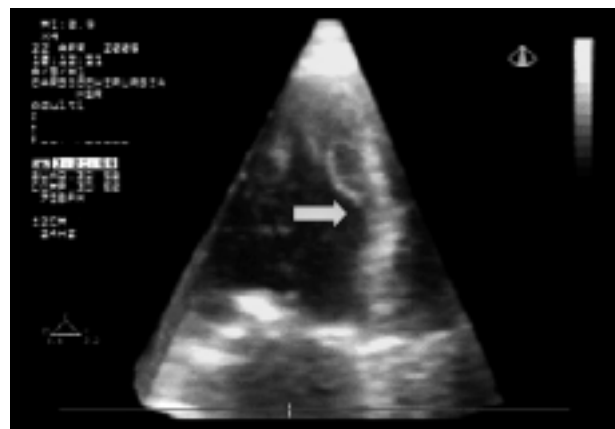
piata procedura di alcolizzazione settale non solo in termini di efficacia ma anche di rischio di complicanze⁵⁶⁻⁶⁰. L'ECMI viene eseguita mediante cannulazione selettiva delle branche coronariche settali e successiva iniezione di agente di contrasto intracoronarico allo scopo di valutare il relativo territorio di distribuzione miocardica del ramo coronarico selezionato. L'agente di contrasto più comunemente impiegato è il Levovist (Shering), composto da bolle di aria incapsulate da galattosio. Per effetto dell'energia ultrasonora le bolle di ecocontrasto vengono distrutte e l'emissione di energia acustica, utilizzando sonde con seconda armonica, può essere rilevata come segnale miocardico incrementato rispetto alle condizioni basali ed al miocardio contiguo. Possono essere utilizzati diversi algoritmi di acquisizione e rappresentazione del segnale di opacificazione miocardica per definire l'area di distribuzione della branca coronarica settale. L'area di opacificazione miocardica è generalmente predittiva dell'area di necrosi ottenibile successivamente mediante iniezione intracoronarica di alcool. La corrispondenza del territorio di opacificazione miocardica con la zona settale target è la condizione necessaria per selezionare la branca settale appropriata per la procedura di alcolizzazione (Figura 5).

Efficacia e complicanze

La procedura di alcolizzazione settale può immediatamente abolire l'ostruzione dinamica per una riduzione dell'ispessimento settale come conseguenza dell'insulto ischemico (necrosi/stordimento/edema) indotto dall'infusione di etanolo nell'arteria coronarica settale tributaria della zona target. Il meccanismo della riduzione del gradiente è pertanto di tipo funzionale. Viceversa, gli effetti a lungo termine sono conseguenti al grado di rimodellamento del LVOT come conseguenza della cicatrice indotta dalla necrosi chimica¹⁰. Van Dockum et al.⁶¹ hanno riportato che la procedura di alcolizzazione settale comporta una riduzione della massa della



A



B

Figura 5. A: ecocontrastografia miocardica intraprocedurale. Si evidenzia comparsa di effetto contrasto a livello del setto interventricolare dopo iniezione intracoronarica (primo ramo settale) di Levovist. B: rimodellamento post-alcolizzazione per riduzione dello spessore ed ispessimento sovrapposto all'area di opacificazione settale evidenziata durante ecocontrastografia.

zona target e del miocardio remoto conseguente alla riduzione dell'ostruzione. La regressione della massa ventricolare sinistra è correlata con la sede della necrosi e la conseguente riduzione dell'ostruzione piuttosto che con l'entità della necrosi stessa. Gli effetti acuti sono generalmente predittivi dell'efficacia a lungo termine sugli indici di ostruzione. Chang et al.⁶² hanno identificato come predittori di insuccesso la persistenza di gradiente intraventricolare in fase acuta ed un ridotto picco di indici di necrosi miocardica (creatinfosfochinasi < 1300 U/l). Tuttavia, la stima del grado di efficacia in fase acuta può potenzialmente essere inficiata da un eccessivo edema nell'area di necrosi e da fenomeni di stordimento che possono condurre, rispettivamente, ad una sottostima o ad una sovrastima degli effetti della procedura. L'abolizione o la riduzione del gradiente intraventricolare, per effetto dell'occlusione di un ramo coronarico settale, per quanto possa contribuire alla selezione del ramo coronarico tributario della zona target, non è tuttavia un criterio predittivo dell'efficacia della procedura. L'eco-Doppler offre la possibilità di identificare il meccanismo dell'ostruzione e la sede della zona target entro la quale la necrosi etanolica deve estendersi per risultare efficace. Dopo infusione di etanolo nell'arteria coronarica tributaria della zona target, l'eco-Doppler può obiettivamente le variazioni, non solo del gradiente intraventricolare, ma anche della lesione anatomico-funzionale responsabile dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro. La selezione dell'arteria settale tributaria della zona target mediante ECMI, associata alla scomparsa della lesione anatomico-funzionale responsabile dell'ostruzione e del gradiente intraventricolare dopo infusione di alcool, costituisce un metodo senz'altro più accurato per predire e valutare l'efficacia della procedura rispetto alla valutazione isolata del gradiente durante occlusione del presunto ramo settale da alcolizzare.

L'ECMI fornisce altre informazioni essenziali per la fattibilità ed i rischi dell'alcolizzazione settale. Singh et al.⁶³, in una casistica autoptica di 10 pazienti, hanno riscontrato importanti differenze della distribuzione anatomica del primo ramo settale: 2 pazienti evidenziavano una comunicazione anomala con il ventricolo destro e 4 una distribuzione incompleta nel setto prossimale; 2 di 8 pazienti con CMI presentavano un'origine comune dei due rami settali ed importanti differenze anatomiche tra il primo e il secondo ramo settale indicative di un'importante variabilità della quota di setto irrorata dal primo settale. Il primo ramo settale, pertanto, può supplire una variabile quota del setto fino ad estendersi al di fuori della zona target attraverso comunicazioni anomale. L'estensione dell'area di necrosi etanolica, oltre ad avere importanza critica per la definitiva efficacia dell'alcolizzazione settale sull'ostruzione ventricolare, può avere importanti implicazioni per lo sviluppo di complicanze immediate e per la storia naturale a lungo termine. In considerazione dell'eterogenea distribuzione nel setto e delle rispettive anomalie

di comunicazione dei rami coronarici settali, l'alcolizzazione settale può avere un risultato inatteso e variabile. Il paziente pertanto può essere esposto al rischio di necrosi incompleta o, viceversa, di necrosi transmurali ed eccedenti la zona target o localizzate in aree remote con coinvolgimento potenziale del ventricolo destro o dei muscoli papillari.

L'insorgenza di patologia di conduzione rappresenta la complicanza più comune nei pazienti sottoposti a procedura di alcolizzazione settale con un'incidenza variabile dal 5 al 30%^{54,64,65}. Un'elevata percentuale di pazienti (20-40%) sviluppa alterazioni della conduzione che necessitano dell'impianto di pacemaker post-procedurale. La percentuale di complicanze è superiore a quella riportata nei pazienti sottoposti a miectomia settale (1.5-10%). Qin et al.⁶⁶ riportano un'elevata incidenza di blocco di branca destro e blocco atrioventricolare completo con necessità di pacemaker nel 22% dei pazienti sottoposti ad ablazione settale, con necessità di pacemaker più elevata nei pazienti con preesistenti anomalie della conduzione. Altre complicanze riguardano l'infarto anteriore esteso per reflusso dell'etanolo dal ramo settale alla coronaria discendente, evitabile mediante un attento posizionamento del pallone⁶⁷.

L'estensione dell'area di necrosi rappresenta una variabile predittiva dell'insorgenza di disturbi di conduzione⁶⁸. Un'ampia area di distribuzione dell'arteria settale con estensione al di fuori della zona target o la necessità di indurre una vasta zona di necrosi per un efficace trattamento del meccanismo dell'ostruzione possono essere pertanto associate ad una maggiore frequenza di blocco atrioventricolare. La valutazione angiografica della distribuzione dei rami coronarici settali non è sufficiente per predire l'estensione dell'area di necrosi.

In un'ampia casistica di 162 pazienti analizzata da Faber et al.⁶⁰, l'apporto informativo dell'ECMI è stato rilevante non solo per l'identificazione della lesione target, ma anche per riduzione delle complicanze periprocedurali (con un incremento dal 64 al 94% di efficacia ed una riduzione dell'incidenza di blocco atrioventricolare dal 17 al 5% nel gruppo sottoposto a procedura guidata dall'ECMI). Monakier et al.⁶⁸ utilizzando l'ECMI in un gruppo di 51 pazienti hanno riportato una significativa riduzione della necessità di impianto di pacemaker.

Altre condizioni di rischio sono rappresentate da anomala distribuzione dell'arteria settale tributaria della zona target nel muscolo papillare o nel ventricolo destro. La procedura di alcolizzazione settale comporterebbe rispettivamente il rischio di insufficienza mitralica da rottura di papillare o infarto ventricolare destro con potenziale shock letale^{63,64}. Altre anomalie di distribuzione rilevabili con l'ECMI sono le comunicazioni dirette delle arterie settali con la cavità ventricolare sinistra, con il relativo rischio riportato di aritmie ventricolari potenzialmente maligne^{65,68}. Negli ultimi 2 anni l'impiego sistematico dell'ECMI eseguita con ecocar-

diografia tridimensionale in 20 pazienti ha determinato nella nostra esperienza un'efficacia completa della procedura senza insorgenza di complicanze. Tuttavia, un'importante proporzione di pazienti potenzialmente eleggibili per l'alcolizzazione (13/20) è stata in base al risultato dell'ECMI riconsiderata ed avviata ad intervento di miectomia settale e/o chirurgia valvolare mitralica (predicibilità di un'area di necrosi eccessiva richiesta dall'estensione della zona target o connessioni anomale dell'arteria settale con il ventricolo destro, con il muscolo papillare antero-laterale o con la parete libera del ventricolo sinistro). Sebbene l'incidenza di complicanze possa essere contenuta in casi selezionati da iniezioni lente di quantità ridotte di alcool, a parità di condizione anatomica l'ECMI può essere di estrema utilità per definire l'appropriatezza ed i rischi dell'alcolizzazione rispetto alla miectomia. L'eco-Doppler intraprocedurale può essere di particolare utilità nel verificare il corretto posizionamento del catetere per evitare fenomeni di intrappolamento apicale responsabili di gradiente falsamente elevati e per valutare l'effettiva abolizione del meccanismo dell'ostruzione dinamica (abolizione del contatto settale del SAM o del muscolo papillare). In caso di insuccesso la ripetizione della procedura di alcolizzazione guidata dall'ECMI può supportare la necessità e l'appropriatezza di una procedura addizionale in un diverso ramo settale per un'efficace risoluzione dell'ostruzione ventricolare sinistra.

L'ecocontrastografia miocardica intracoronarica è accurata nella predizione dell'area di necrosi?

Studi di correlazione, utilizzando marker perfusionali come standard dell'estensione della necrosi, hanno evidenziato che l'ECMI è predittiva della localizzazione ed estensione della cicatrice settale corrispondente alla zona target^{56,57}. Il grado di accuratezza dell'ECMI è condizionato dalla qualità della finestra acustica dell'esame ecocardiografico transtoracico e dall'entità dell'effetto contrasto correlato al grado di distruzione dell'agente di contrasto impiegato. La modalità di esecuzione dell'ECMI è cruciale ai fini dell'accuratezza predittiva dell'area di necrosi successivamente prodotta e del rilievo di comunicazioni anomale dell'arteria coronarica settale selezionata. L'iniezione dell'agente di ecocontrasto deve essere effettuata utilizzando concentrazioni adeguate (300 µg) con velocità di iniezione non eccessivamente rapida e a catetere occluso per evitare retrodiffusione intracoronarica. Possono essere eseguite procedure ripetute di ECMI nella medesima o in diverse arterie settali, utilizzando agenti di ecocontrasto poco persistenti e a rapida diffusione. L'ecocardiografo deve essere regolato con un livello adeguato di indice meccanico in modo da ottenere una sufficiente distruzione delle microbolle, mantenendo il livello di guadagno acustico costante di base e dopo iniezione dell'agente di contrasto.

L'esame tridimensionale in tempo reale può incrementare la risoluzione dell'esame transtoracico e mi-

gliorare la definizione dell'area di opacificazione per un migliore rapporto del segnale di contrasto con il miocardio contiguo e per la possibilità di analizzare, immediatamente dopo l'iniezione, il segnale di opacificazione miocardica secondo piani multiple di scansione. L'ecocardiografia tridimensionale in tempo reale può essere utile per una migliore stima dell'area di distribuzione delle branche settali e delle eventuali estensioni al di fuori della zona di target o di comunicazioni anomale che possono sfuggire all'esame bidimensionale. Un altro fattore che può potenzialmente condizionare l'accuratezza dell'ECMI per la previsione dell'area di necrosi settale è rappresentata dalla modalità tecnica dell'infusione intracoronarica dell'etanolo: quantità e velocità dell'infusione, retrodiffusione per incompleta occlusione del ramo settale, posizionamento del catetere per l'infusione. Inoltre, un'importante fonte di discordanza tra area prevista con ECMI e quella prodotta durante alcolizzazione è rappresentata dall'apertura di circoli collaterali omo- o eterocoronarici durante le iniezioni di alcool e non evidenti in condizioni basali e durante ECMI. Ne deriva che l'iniezione lenta a dosi ridotti di alcool, ed un attento monitoraggio ecocardiografico dell'opacificazione miocardica durante l'infusione intracoronarica dell'alcool, sono essenziali al fine di limitare eccessive estensioni dell'area di necrosi settale non predicibili dall'ECMI per la tardiva apertura di circoli collaterali perché non evidenti in condizioni basali.

Ruolo dell'ecocardiografia nella scelta del trattamento appropriato

Miectomia o alcolizzazione settale?

La scelta del trattamento non farmacologico più appropriato per il trattamento dell'ostruzione nei pazienti con CMI rappresenta un'importante sfida decisionale per il cardiologo ed il cardiocirurgo.

Molte delle difficoltà emergono dalla rapida diffusione della procedura di alcolizzazione settale (negli ultimi 6 anni sono state effettuate circa 3500 procedure che eccedono di gran lunga il numero complessivo di miectomie effettuate nel mondo negli ultimi 45 anni), con importanti variazioni interospedaliere in relazione all'esperienza dei singoli centri sulle specifiche modalità terapeutiche, chirurgiche o percutanee³⁸. Nella presente rassegna abbiamo riportato i percorsi clinico-terapeutici per il trattamento della CMI, guidati in maniera prospettica e con impiego intraprocedurale dell'eco-Doppler, maturati in un contesto dipartimentale che può fornire una bilanciata affidabilità tecnica nelle due procedure.

La miectomia settale è la modalità terapeutica maggiormente validata nella pratica clinica con un elevato grado di efficacia e con minimo rischio di complicanze dipendenti dalla selezione dei pazienti e dalla specifica esperienza operatoria dell'équipe chirurgica³⁸. In base

alle evidenze disponibili la miectomia settale è da considerare per i risultati a lungo termine la modalità terapeutica non farmacologica di scelta e di riferimento per confrontare procedure alternative o innovative. L'alcolizzazione è di più recente introduzione nell'armamentario terapeutico per il trattamento dell'ostruzione dei pazienti con CMI. La sua fattibilità è largamente condizionata dall'identificazione del ramo coronarico correlato alla zona settale responsabile della sede dell'ostruzione. Essa è associata ad un importante rischio di complicanze, condizionate dall'estensione della necrosi necessaria per abolire l'ostruzione, dalle anomalie di connessione dell'arteria coronarica settale oltre la zona target e dall'esperienza tecnica dell'operatore (tecnica dell'infusione di alcool, accuratezza nell'impedire reflussi di alcool nell'arteria discendente anteriore sinistra, attenta osservazione sull'insorgenza di apertura dei circoli collaterali durante ripetute iniezioni di alcool). Inoltre non sono noti gli effetti a lungo termine della cicatrice indotta mediante alcolizzazione in termini di aritmogenicità, di evoluzione verso forme con disfunzione ventricolare ("burned-out")^{1,69,70} e di rischio di morte improvvisa. Studi non randomizzati hanno riportato un'equivalente efficacia delle due procedure nella riduzione dell'ostruzione ventricolare valutata in condizioni basali⁷¹⁻⁷⁴. Sono d'altra parte necessari studi randomizzati in pazienti potenzialmente eleggibili per entrambe le procedure e confrontabili per anatomia settale e meccanismo dell'ostruzione per definire i benefici dell'alcolizzazione rispetto alla miectomia⁷⁵.

Allo stato attuale delle conoscenze è possibile comunque prospettare alcune condizioni anatomico-funzionali di fattibilità o viceversa sfavorevoli per la procedura dell'alcolizzazione. In particolare, una discreta percentuale di insuccesso può occorrere nei pazienti con patogenesi complessa e multifattoriale dell'ostruzione. È importante sottolineare che i due approcci, miectomia ed ablazione etanolica, perseguono un razionale opposto: l'alcolizzazione si propone di abolire l'ostruzione dinamica inducendo il minimo danno miocardico efficace; viceversa, la miectomia settale persegue l'obiettivo di abolire l'ostruzione e rimodellare il LVOT mediante rimozione della maggiore quantità possibile di tessuto miocardico senza causare complicanze (blocco di branca sinistro, difetto del setto interventricolare). La miectomia può pertanto essere maggiormente adattata all'anatomia funzionale dell'ostruzione; viceversa, la procedura di alcolizzazione è primariamente condizionata dalla corrispondenza della distribuzione dell'arteria coronarica settale con un certo grado di ipertrofia nella zona di sviluppo dell'ostruzione dinamica. Ne deriva che gli aspetti morfologici relativi alla distribuzione ed entità dell'ipertrofia, la sede ed il meccanismo dell'ostruzione dinamica rappresentano determinanti essenziali della scelta del trattamento più adeguato nel singolo paziente e per confrontare fattibilità e grado di efficacia delle due opzioni terapeutiche.

Qual è l'anatomia settale più adeguata per la procedura di miectomia?

L'entità dell'ipertrofia del setto anteriore prossimale con spessore di almeno 18 mm in corrispondenza della zona target rappresenta il criterio primario per definire la fattibilità e la previsione di efficacia della miectomia settale senza il rischio di produrre difetto del setto interventricolare. La miectomia settale è da considerarsi di primaria indicazione nei pazienti con:

- *ipertrofia spiccata o estrema* per la possibilità di ottenere un efficace rimodellamento del LVOT;
- *ipertrofia estesa* longitudinalmente fino al punto di contatto settale del muscolo papillare compreso entro 4-5 cm dal piano valvolare aortico;
- estensione dell'ipertrofia al tratto di efflusso del ventricolo destro con ostruzione significativa.

Qual è l'anatomia settale più adeguata per la procedura di alcolizzazione?

I criteri convenzionali per definire la fattibilità dell'alcolizzazione sono quelli impiegati per l'indicazione alla miectomia transaortica e sostanzialmente basati sullo spessore diastolico del setto prossimale di almeno 18 mm in corrispondenza del punto di contatto con il SAM. Tuttavia, in considerazione della stretta correlazione dell'incidenza del blocco atrioventricolare con la superficie di necrosi e delle potenziali implicazioni prognostiche dell'estensione di fibrosi miocardica residua, si impone come razionale terapeutico l'obiettivo di eliminare l'ostruzione dinamica mediante la minima lesione possibile. L'ipertrofia settale estrema in corrispondenza della lesione target richiede una miectomia settale estesa in senso transmurale e, di conseguenza, l'induzione di altrettanto estesa cicatrice in caso di ablazione alcolica. La simultanea presenza di ostruzione da contatto settale del muscolo papillare in aggiunta all'ostruzione SAM-dipendente impone d'altra parte un'adeguata estensione longitudinale della miectomia settale mentre rende poco proponibile, per l'ampiezza della cicatrice richiesta dall'estensione della zona target, la procedura di alcolizzazione; viceversa, l'alcolizzazione è da considerarsi più appropriata in presenza di:

- ipertrofia settale non estrema e con lesione target di limitata estensione;
- lesione target di limitata estensione, ma eccessivamente distale per la procedura di miectomia transaortica.

Infine, la procedura di alcolizzazione non può prescindere dalla definizione della corrispondenza tra territorio dell'arteria settale e zona target mediante ECMI; in caso contrario, con mismatch ramo coronarico settale e zona target il paziente deve essere riproposto per miectomia chirurgica. Nei pazienti anziani con alto rischio chirurgico o con meccanismo complesso o combinato dell'ostruzione può essere comunque considerata una procedura di miectomia settale mirata alla lesione target dominante. Nelle Tabelle 2 e 3 sono riportati i criteri ecocardiografici che possono guidare, in base al-

Tabella 2. Ecocontrastografia miocardica intracoronarica per la selezione dei candidati ottimali ad alcolizzazione settale.

Identificazione del ramo coronarico settale tributario della zona target
Predizione dell'area di necrosi minima efficace
Esclusione di pattern di perfusione a rischio
Eccessivi entro la zona target
Eccedenti la zona target
Estesi al ventricolo destro
Estesi all'apparato valvolare mitralico
Comunicanti con la cavità ventricolare sinistra

la nostra esperienza clinica, la selezione della procedura potenzialmente più appropriata.

Implicazioni della coesistenza di fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale associata all'ostruzione ventricolare sinistra caratterizza un quadro clinico-prognostico sfavorevole³⁰ (Tabella 1). Nei pazienti con ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro ed indicazioni anatomico-cliniche all'intervento di miectomia settale la fibrillazione atriale può avvalersi anche delle moderne procedure di ablazione chirurgica intraoperatoria durante l'intervento di miectomia. La fibrillazione atriale può pertanto rappresentare a parità di anatomia settale un elemento preferenziale per la miectomia settale piuttosto che per la procedura di alcolizzazione. Per quanto non siano riportate esperienze in letteratura, si può prospettare che il trattamento precoce dell'ostruzione ventricolare sinistra abolendo il sovraccarico atriale sinistro, specie nei pazienti con importante insufficienza mitralica ostruzione-correlata, può essere evocato come misura preventiva dello sviluppo della fibrillazione

atriale. La potenziale aritmogenicità della cicatrice necessaria per abolire l'ostruzione e la necessità di trattare un'ampia zona target con correlato rischio di blocco atrioventricolare sono da considerare fattori potenzialmente limitanti per un'estensiva applicazione precoce dell'alcolizzazione; viceversa, la prevedibilità di una completa abolizione dell'ostruzione e della correlata insufficienza mitralica possono in centri con elevata esperienza incoraggiare l'impiego precoce della miectomia settale in soggetti anche paucisintomatici ma con progressiva dilatazione atriale sinistra al fine di ridurre il peso prognostico conseguente all'insorgenza di fibrillazione atriale. La quota dell'ipertrofia miocardica remota alla zona target di ostruzione può essere reattiva al sovraccarico e pertanto potenzialmente reversibile. Ne può conseguire una riduzione della malperfusione miocardica con una riduzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra e del correlato sovraccarico atriale sinistro. Sono ovviamente necessari studi randomizzati per definire la quota di reversibilità dell'ipertrofia e del sovraccarico atriale sinistro, nonché il relativo beneficio prognostico dopo abolizione dell'ostruzione in pazienti asintomatici.

Ruolo dell'eco-Doppler nel trattamento elettrico

La stimolazione elettrica mediante pacing è stata proposta come modalità terapeutica con risultati scadenti, con un'efficacia immediata in una bassa percentuale di pazienti (circa 25%). Ommen et al.⁷⁶ in uno studio non randomizzato hanno riportato una superiore efficacia dell'intervento di miectomia rispetto all'impiego della stimolazione mediante pacing bicamerale. Studi a lun-

Tabella 3. Condizioni morfo-funzionali potenzialmente utili per la selezione della miectomia settale transaortica e dell'alcolizzazione settale.

	Miectomia	Alcolizzazione
Ostruzione SAM-dipendente		
Entità dell'ipertrofia settale della zona target		
Estrema (> 25 mm)	++++	-/+
Media (18-25 mm)	++++	++++
Moderata (16/< 18 mm)	-/+	++++
Lieve (< 16 mm)	---	----
Calcificazione anello mitralico	++	++++
Ostruzione SAM-indipendente (secondo entità dell'ipertrofia della zona target)		
Contatto settale muscolo papillare prossimale	+++	+++
Contatto settale muscolo papillare distale	-/+	+++
Inserzione anomala muscoli papillari	-----	-----
Inserzione fasci muscolari aberranti	-/+	-----
Calcificazione anello mitralico	---	-/+
Malallineamento setto/aorta	+	++
Ostruzione combinata (secondo entità dell'ipertrofia della zona target)		
Contatto settale SAM + muscolo papillare	++++	-/+
Malallineamento setto/aorta	+	-/+
Calcificazione anello mitralico	+	-/+

SAM = movimento sistolico anteriore della valvola mitrale.

go termine hanno di fatto dimostrato soltanto un effetto placebo senza alcun benefico clinico-funzionale⁷⁶⁻⁸⁰.

Conclusioni

L'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro è un'importante determinante dell'insorgenza dei sintomi e del profilo prognostico dei pazienti con CMI ed è da considerare un target terapeutico.

Nei pazienti refrattari a terapia medica possono essere impiegate misure terapeutiche non farmacologiche che comprendono l'intervento chirurgico (miectomia settale, chirurgia mitralica) e la procedura di alcolizzazione settale. L'intervento di miectomia settale è stato ampiamente validato in termini di efficacia e di risultati a lungo termine; l'alcolizzazione settale, pur presentando i vantaggi dell'approccio percutaneo, è di più recente introduzione nella pratica clinica e, per quanto efficace, è ancora priva di una definizione dell'impatto prognostico a lungo termine relativo all'estensione della cicatrice settale indotta dalla procedura.

L'efficacia e la selezione del tipo di procedura sono condizionate dalla definizione del meccanismo anatomico-funzionale dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro. L'eco-Doppler in considerazione del suo contenuto informativo rappresenta una metodica essenziale per la pianificazione ed il monitoraggio delle diverse misure terapeutiche non farmacologiche. In particolare, la versatilità di impiego della metodica ne consente l'utilizzazione intraoperatoria ed intraprocedurale con un rilevante ed esclusivo impatto decisionale per un ottimale risultato terapeutico. Sono tuttavia necessari ulteriori studi di confronto eco-guidati ed integrati con modalità di imaging alternativo (ad esempio risonanza magnetica nucleare) per definire l'appropriatezza del tipo di procedura, in termini non solo di efficacia, ma anche di impatto prognostico in pazienti comparabili per target anatomico-funzionale responsabile dell'ostruzione ventricolare sinistra e per il substrato di rischio associato.

Riassunto

L'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro è un'importante determinante dell'insorgenza dei sintomi e del profilo prognostico dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ed è da considerarsi un target terapeutico. Nei pazienti refrattari a trattamento farmacologico possono essere impiegate come opzioni alternative l'intervento chirurgico (miectomia settale, chirurgia mitralica) e la procedura di alcolizzazione settale. L'intervento di miectomia settale è stato ampiamente validato in termini di efficacia e di risultati a lungo termine; l'alcolizzazione settale, pur presentando i vantaggi dell'approccio percutaneo, è di più recente introduzione nella pratica clinica e, per quanto efficace, è ancora priva di una definizione dell'impatto prognostico a lungo termine relativo all'estensione della cicatrice settale indotta dalla procedura. L'eco-Doppler in considerazione del suo contenuto informativo e della versatilità di impiego anche periprocedurale

rappresenta una metodica essenziale per la pianificazione ed il monitoraggio dell'efficacia delle diverse misure terapeutiche non farmacologiche.

Parole chiave: Cardiomiopatia ipertrofica; Ecocontrastografia miocardica; Eco-Doppler; Terapia.

Bibliografia

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-20.
2. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-92.
3. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104: 557-67.
4. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-85.
5. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000; 355: 58-60.
6. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* 2004; 116: 63-5.
7. Silverman ME, Hurst JW. The mitral complex. Interaction of the anatomy, physiology, and pathology of the mitral annulus, mitral valve leaflets, chordae tendineae, and papillary muscles. *Am Heart J* 1968; 76: 399-418.
8. Levine RA, Vlahakes G, Lefebvre X, et al. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation* 1995; 91: 1189-95.
9. Schwammenthal E, Levine RA. Dynamic subaortic obstruction: a disease of the mitral valve suitable for surgical repair? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 203-6.
10. Flores-Ramirez R, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Spencer WH 3rd, Nagueh SF. Echocardiographic insights into the mechanisms of relief of left ventricular outflow tract obstruction after nonsurgical septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 208-14.
11. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1344-54.
12. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* 1991; 84: 1188-97.
13. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation* 1998; 98: 2505-8.
14. Permut LC, Mehta V. Late results and reoperation after repair of complete and partial atrioventricular canal defect. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9: 44-54.
15. Wigle ED. Hypertrophic cardiomyopathy: a 1987 viewpoint. *Circulation* 1987; 75: 311-22.
16. Autore C, Bernabò 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: 1076-80.
17. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ven-

- tricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 295-303.
18. 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: 1778-85.
 19. Olivotto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, Vargiu D, Cecchi F. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 315-21.
 20. 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: 420-4.
 21. Maron MS, Zenovich AG, Casey SA, et al. Significance and relation between magnitude of left ventricular hypertrophy and heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1329-33.
 22. Ho CY, Lever HM, De Sanctis R, Farver CF, Seidman JG, Seidman CE. Homozygous mutation in cardiac troponin T: implications for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 102: 1950-5.
 23. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1027-35.
 24. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986; 55: 575-81.
 25. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava C. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000; 31: 988-98.
 26. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart* 2000; 84: 476-82.
 27. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87: 169-76.
 28. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-73.
 29. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. Revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000; 102: 858-64.
 30. 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: 2517-24.
 31. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-8.
 32. 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 death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 987-93.
 33. Marian AJ. On predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 994-6.
 34. Doevendans PA. Hypertrophic cardiomyopathy: do we have the algorithm for the life and death? *Circulation* 2000; 101: 1224-6.
 35. Niimura H, Bachisnki LL, Sangwatanaroj S, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248-57.
 36. Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: the benefits of a multidisciplinary approach. *N Engl J Med* 2002; 347: 1306-7.
 37. Jorg-Ciopor M, Namdar M, Turina J, et al. Regional myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: impact of myectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 163-9.
 38. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. The case for surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2044-53.
 39. La Canna G, Alfieri O. Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. In: ANMCO, ed. *Trattato di cardiologia*. Milano: Excerpta Medica, 2000: 3539-57.
 40. Maron BJ, Merrill WH, Freier PA, Kent KM, Epstein SE, Morrow AG. Long-term clinical course and symptomatic status of patients after operation for hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1978; 57: 1205-13.
 41. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 586-94.
 42. 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: 195-208.
 43. McCully RB, Nishimura RA, Bailey KR, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: preoperative echocardiographic predictors of outcome after septal myectomy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1491-6.
 44. Seiler C, Hess OM, Schoenbeck M, et al. Long-term follow-up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 634-42.
 45. Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 111: 2033-41.
 46. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, et al. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 481-9.
 47. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995; (Suppl): II122-II127.
 48. Van der Lee C, Kofflard MJ, van Herwerden LA, Vletter WB, Ten Cate FJ. Sustained improvement after combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 2088-92.
 49. McIntosh CL, Maron BJ, Cannon RO 3rd, Klues HG. Initial results of combined anterior mitral valve leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86 (Suppl): II60-II67.
 50. La Canna G. Ecocardiografia intraoperatoria ed in terapia intensiva post-chirurgica. In: Nicolosi GL, ed. *Trattato di ecocardiografia clinica*. Padova: Piccin Nuova Libreria, 1999: 2091-212.
 51. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM, et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management

- of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1066-72.
52. Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000; 355: 425-6.
 53. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, Killip D, Spencer WH. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 852-5.
 54. Boekstegers P, Steinbigler P, Molnar A, et al. Pressure-guided nonsurgical myocardial reduction induced by small septal infarctions in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 846-53.
 55. Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Mueller C, Kuhn H. Transcoronary ablation of septal hypertrophy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: feasibility, clinical benefit, and short term results in elderly patients. *Heart* 2004; 90: 638-44.
 56. Lakkis NM, Nagueh SF, Kleiman NS, et al. Echocardiography-guided ethanol septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 98: 1750-5.
 57. Nagueh SF, Lakkis NM, He ZX, et al. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 225-9.
 58. Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting percutaneous transluminal septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy by intraprocedural echocardiographic monitoring. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 1074-9.
 59. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic cardiomyopathy. Results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998; 98: 2415-21.
 60. Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5: 347-55.
 61. Van Dockum WG, Beek AM, Ten Cate FJ, et al. Early onset and progression of left ventricular remodeling after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 111: 2503-8.
 62. Chang SM, Lakkis NM, Franklin J, Spencer WH, Nagueh SF. Predictors of outcome after alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 824-7.
 63. Singh M, Edwards WD, Holmes DR, Tajik AJ, Nishimura RA. Anatomy of the first septal perforating artery: a study with implications for ablation therapy for hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 799-802.
 64. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Franklin J, Spencer WH. Avoiding papillary muscle infarction with myocardial contrast echocardiographic guidance of nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: e27-e28.
 65. Elliott PM, Brecker SJ, McKenna WJ. Left ventricular opacification during selective intracoronary injection of echocardiographic contrast in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2000; 83: E7.
 66. Qin JX, Shiota T, Lever HM, et al. Conduction system abnormalities in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy following septal reduction intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93: 171-5.
 67. Parham WA, Kern MJ. Apical infarct via septal collateralization complicating transluminal alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 208-11.
 68. Monakier D, Woo A, Puri T, et al. Usefulness of myocardial contrast echocardiographic quantification of risk area for predicting postprocedural complications in patients undergoing septal ethanol ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1515-22.
 69. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO 3rd, et al. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 434-40.
 70. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1339-44.
 71. Sitges M, Shiota T, Lever HM, et al. Comparison of left ventricular diastolic function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients undergoing percutaneous septal alcohol ablation versus surgical myotomy/myectomy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 817-21.
 72. Firooz S, Elliot PM, Sharma S, et al. Septal myotomy-myectomy and transcoronary septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1617-24.
 73. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1701-6.
 74. Qin JX, Shiota T, Lever HM, et al. Outcome of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1994-2000.
 75. Wigle ED, Schwartz L, Woo A, Rakowski H. To ablate or operate? That is the question! *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1707-10.
 76. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 191-6.
 77. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-41.
 78. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. *Pacing in Cardiomyopathy*. *Am J Cardiol* 1999; 83: 903-7.
 79. Erwin JP, Nishimura RA, Lloyd MA, Tajik AJ. Dual chamber pacing for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a clinical perspective in 2000. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 173-80.
 80. 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: 2927-33.