

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 75–78.

Naujagimių hipertrofinė kardiomiopatija: literatūros apžvalga ir klinikinė patirtis

Karolina Žvinytė¹
Ramunė Vankevičienė^{2,3}

Santrauka

Įvadas. Naujagimystėje gali būti diagnozuotas širdies raumens sustorėjimas dėl įvairių priežasčių. Dažniausiai naujagimių širdies skilvelių sienelės sustorėja dėl motinos pirminio ar nėštumo metu išsivysčiusio diabeto. Kitais atvejais hipertrofinė kardiomiopatija išsivysto dėl kitų ligų (medžiagų apykaitos, neuroraumeninių, infiltracinių ligų, malformacinių sindromų) arba ji yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima pirminė miokardo liga, kuri pasireiškia vieno ar abiejų skilvelių, dažniausiai tarpiskilvelinės pertvaros miokardo sustorėjimu. Pirminė hipertrofinė kardiomiopatija naujagimiams nustatoma labai retai. Ankstyvame amžiuje liga dažniau pasireiškia širdies nepakankamumo požymiais, širdies ritmo sutrikimais, kartais ir staigia naujagimio ar kūdikio mirtimi.

Darbo tikslas. Įvertinti naujagimystės laikotarpiu diagnozuotos hipertrofinės kardiomiopatijos klinikinę išraišką ir eigą, ištirimo galimybes; apibendrinti mokslinę literatūrą apie hipertrofinę kardiomiopatiją ir jos ypatumus ankstyvajame vaikų amžiuje; išanalizuoti klinikinę patirtį diagnozuojant patologiją naujagimystėje ir stebint pacientus vėlyvuju laikotarpiu.

Medžiaga ir metodai. Išnagrinėti Vilniaus universiteto Santaros klinikų Vaikų ligoninės Neonatologijos centre 2015–2017 metais gydytų naujagimių, kuriems diagnozuota širdies raumens hipertrofija, medicininiai duomenys. Straipsnyje apžvelgiama literatūra ir vieno Neonatologijos centro patirtis, susijusi su hipertrofinės kardiomiopatijos ypatumais naujagimystėje.

Rezultatai. Širdies raumens hipertrofija nustatyta 27 naujagimiams. Dažniausiai nedidelė širdies kairiojo skilvelio koncentrinė hipertrofija diagnozuota dėl motinos I tipo arba gestacinio diabeto, rečiau – dėl kitų naujagimystės laikotarpio būklių (perinatalinės hipoksijos ar įgimtų infekcijos). Penkiems naujagimiams nustatyta retai pasitaikanti izoliuota dešiniojo širdies skilvelio hipertrofija, siejama su antenataliniu arterinio latakų užsidarymu. Dviem naujagimiams patvirtinta Pompe liga. Nustatyti tik 6 pirminės HKMP atvejai, 5 atvejais iš šešių HKMP buvo asimetrinė.

Išvados. Naujagimiams HKMP diagnozuojama itin retai, dažniau pasitaiko praeinančio pobūdžio širdies raumens hipertrofija. Paprastai yra nustatoma asimetrinės (tarpiskilvelinės pertvaros) HKMP forma. Ligos diagnozė ankstyvame vaikų amžiuje gali lemti sunkesnę ligos eigą ir blogesnę prognozę. Genetinis paciento ir jo artimųjų testavimas, 24 valandų EKG monitoringas, magnetinio rezonanso tomografija – metodai, kurie pastaraisiais metais labai pagerino supratimą apie retą ir sudėtingą hipertrofinės kardiomiopatijos ligą, pagerino pacientų ilgalaikę priežiūrą.

Reikšminiai žodžiai: širdies raumuo, hipertrofija, kardiomiopatija, naujagimis.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine

²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika
Vilnius University Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Children Disease

³Vilniaus universiteto Santaros klinikos, Vaikų ligoninė
Vilnius University Hospital Santaros klinikos, Children Hospital
El. paštas: ramune.vankeviciene@mf.vu.lt

IVADAS

Hipertrofinė kardiomiopatija (HKMP) yra liga, kai dėl įvairių priežasčių sustorėja širdies miokardas. Iš visų kardiomiopatijų hipertrofinė KMP sudaro 30–40 %. Neretai tai yra pirminė autosominiu dominantiniu būdu paveldima miokardo liga, kurią lemia miokardo kontraktilinių sarkomerų baltymų mutacijos. Iš viso nustatyta 11 genų, koduojančių sarkomerų baltymus, kuriuose įvykus mutacijoms pasireiškia HKMP. Liga diagnozuojama ir tuo atveju, kai atlikus tyrimus nustatomas hipertrofavęs miokardas be jokios kraujotaką trikdančios ir skilvelių darbą sunkinančios patologijos [1]. Histologinio tyrimo būdu nustatomas netvarkingas hipertrofavusių miocitų išsidėstymas ir fibrozės apimtas intersticiumas [2]. Suaugusiems asmenims HKMP yra ne tokia jau reta liga (pasi-taiko vienam jaunam suaugusiam asmeniui iš 500) [3]. Nors apie hipertrofinės KMP paplitimą vaikų amžiuje tikslų duomenų nėra, literatūroje nurodoma, kad kasmet liga nustatoma maždaug 3–5 vaikams iš 1 mln. [4–6], tačiau naujagimiams ši būklė diagnozuojama itin retai. Kiek dažniau liga nustatoma berniukams [7]. Vaikų HKMP atsirasti svarbiausi veiksniai yra genetiniai, o suaugusiems pacientams tai dažniau yra daugiaveiksnė liga, kuriai daugiau įtakos turi gyvenimo būdas ir aplinkos sąlygos. Bendras mirštamumas nuo HKMP populiacijoje sudaro apie 1 % kasmet, tačiau didžiausias mirštamumas registruojamas diagnozavus HKMP naujagimiams ir kūdikiams iki 1 metų amžiaus [5].

DARBO TIKSLAS IR METODIKA

Darbo tikslas – įvertinti naujagimystės laikotarpiu diagnozuotos hipertrofinės kardiomiopatijos klinikinę išraišką ir eigą, ištirimo galimybes; apibendrinti mokslinę literatūrą apie hipertrofinę kardiomiopatiją ir jos ypatumus ankstyvame vaikų amžiuje; išanalizuoti klinikinę patirtį diagnozuojant patologiją naujagimystėje ir stebint pacientus vėlyvuojau laikotarpiu.

LITERATŪROS APŽVALGA

Dažniausiai naujagimiui širdies raumens sustorėjimą sukelia motinos cukrinis diabetas. Motinai sergant cukriniu diabetu (pregestaciniu – I arba II tipo), ar gestaciniu (išsivysčiusiu nėštumo metu dėl padidėjusio insulino poreikio), vaisiaus organizmas reaguoja į

padidėjusį gliukozės kiekį placentos kraujyje hiperinsulinemija [8, 9]. Per didelį insulino kiekį, ypač antrame ir trečiame nėštumo trečdalyje, skatina lipidų ir baltymų sintezę, o tai sukelia miocitų hiperplaziją ir hipertrofiją [10]. Daugeliu atvejų ši miokardo hipertrofija yra grįžtama, hipertrofavęs miokardas pirmaisiais gyvenimo mėnesiais po truputį grįžta į normalų dydį, dažniausiai be liekamųjų reiškinių.

Pirminė HKMP naujagimiams diagnozuojama itin retai. Pirminė asimetrinė HKMP – sarkomerų liga. Ši genų mutacijos nulemta KMP 50–60 % atvejų perduodama šeiminiu autosominiu dominantiniu būdu. Mutacijos genuose nustatomos apie 40 % sergančių HKMP pacientų. Dažniausiai randamos dviejų genų – *MYH7* (*myosin heavy chain 7*) ir *MYBPC3* (*myosin binding protein C 3, cardiac type*), koduojančių -miozino sunkiasias grandines ir mioziną prijungiantį baltymą C, mutacijos. Šių genų mutacijos lemia 50 % ligos atvejų [11]. Nustatyta, kad esant genų mutacijoms ligą pacientams pasireiškia anksčiau, pasižymi ypač sustorėjusiu miokardu, miokardo fibroze, sunkesne klinicine eiga ir blogesne prognoze [7].

HKMP pasireiškia ir kaip kitų ligų požymis. Koncentrinę širdies raumens hipertrofiją gali sukelti metabolizmo sutrikimai (*Anderson–Fabry*, *Barth* sindromai), infiltracinės (kaupimo) ligos (*Pompe* liga), malformaciniai sindromai (*Noonan*, *Leopard*, *Costello* sindromai), nervų ir raumenų sutrikimai (*Friedreich* ataksija, *Duschenne* raumenų distrofija), riebalų rūgščių oksidacijos proceso sutrikimai [5, 12, 13]. HKMP vystosi ir sergant mitochondrijų ligomis.

Klinikinė HKMP raiška gali būti labai įvairi: nuo besimptomės eigos iki širdies nepakankamumo požymių ar staigos mirties. Diagnozavus HKMP ankstyvame amžiuje (naujagimiams ir vaikams iki 1 metų), dažniau pasireiškia ryškūs klinikiniai stazinio širdies nepakankamumo požymiai. HKMP simptomus naujagimiams pastebėti yra daug sudėtingiau nei vyresnio amžiaus vaikams, požymiai neretai yra nespecifiniai: tai pasunkėjęs naujagimio kvėpavimas, išryškėjęs sistolinis širdies užesys, sulėtėjęs augimas ir raida, padidėjęs prakaitavimas, neramumas, periorbitinė ar galūnių edema, cianozė, padidėjusios kepenys. Esant HKMP gali pasireikšti pavojingi širdies ritmo sutrikimai ir be širdies nepakankamumo simptomų, tachikardija ar bradikardija, didinantys staigos mirties riziką [5, 7].

Svarbiausiu neinvaziniu diagnostikos metodu išlieka ultragarsinis širdies tyrimas, kuriuo nustatomi struk-

tūriniai ir funkciniai širdies pokyčiai, išmatuojamas skilvelio dydis, sienelės storis, sistolinė ir diastolinė funkcijos, kraujotakos obstrukcija, vožtuvų nepakankamumas. Šis tyrimas padeda atmesti kitas skilvelių hipertrofiją sukeliančias priežastis, kurios ankstyvame amžiuje yra dažnesnės, pavyzdžiui, aortos vožtuvo stenozė ar aortos koarktacija. Atlikti moksliniai tyrimai parodė, kad kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija (labai sumažėjus kraujotakos per mitralinį vožtuvą E bangai), padidėjęs kairysis prieširdis, ryški skilvelių pertvaros ir užpakalinės kairiojo skilvelio sienelės hipertrofija yra svarbiausi pacientų prognostiniai rodikliai. Kuo šie pakitimai didesni, tuo didesnė širdies nepakankamumo ir staigos mirties rizika [13].

Naujagimių, sergančių HKMP, elektrokardiogramos (EKG) pokyčiai gali būti labai įvairūs, tačiau dažniausiai registruojami dešiniojo ar kairiojo skilvelio hipertrofijos požymiai, difuziški ST segmento ar T dantelio pokyčiai, patologinis gilus Q dantelis [7]. Dvylikos derivacijų ramybės EKG ir 24 val. paros EKG (Holterio monitoriumi) tyrimų svarba yra neabejotina diagnozuojant aritmijas, prognozuojant staigos mirties ar širdies sustojimo riziką. EKG požymiai, reikšmingi rizikos prognozavimui yra QTc intervalo dispersiškumas, QRS komplekso dantelių amplitudžių suma galūnių derivacijose > 10 mV [14, 15]. EKG pokyčiai kartu su hipertrofijos įvertinimu atliekant širdies echokopiją yra svarbiausi veiksniai, kurie leidžia prognozuoti ilgalaikės ligos baigtis.

Kadangi sergantiems HKMP pacientams dažnai nustatomi genetiniai pokyčiai, pastaraisiais metais kiekvienam pacientui atliekama genetinė analizė ligai patvirtinti.

Stebint pacientus, kuriems ankstyvame amžiuje diagnozuota HKMP, pagrindinis priežiūros tikslas – mažinti piktybinių aritmijų, grėsmingų širdies įvykių (širdies sustojimo) galimybę. Tuo tikslu vaikai ilgą laiką vartoja adrenoblokatorius ar Ca²⁺ kanalų blokatorius. adrenoblokatoriai skiriami nuo naujagimystės [16, 17]. Dažniausios HKMP komplikacijos yra stazinis širdies nepakankamumas, aritmijos, infekcinis endokarditas, prieširdžių virpėjimas su trombų formavimusi, staigi mirtis [18].

KLINIKINĖS PATIRTIES APIBENDRINIMAS

Lietuvoje, kaip ir kitose pasaulio šalyse, naujagimystėje dėl įvairių priežasčių širdies raumens hipertrofija diag-

nozuojama retai. Per 15 klinikinės praktikos metų (2005–2017 m.) Vilniaus universiteto Santaros klinikų Vaikų ligoninės Neonatologijos centre širdies raumens hipertrofija nustatyta 27 naujagimiams. Dažniausiai nedidelė širdies kairiojo skilvelio koncentrinė hipertrofija diagnozuota dėl motinos I tipo arba gestacinio diabeto, rečiau – dėl kitų naujagimystės laikotarpio būklių (perinatalinės hipoksijos ar įgimtos infekcijos). Penkiems naujagimiams nustatyta retai pasitaikanti izoliuota dešiniojo širdies skilvelio hipertrofija, siejama su antenataliniu arterinio latako užsidarymu. Dviem naujagimiams patvirtinta *Pompe* liga. Diabetinės fetopatijos atveju naujagimiams nebuvo širdies nepakankamumo požymių, nebuvo registruota grėsmingų širdies ritmo sutrikimų. Pirmomis paromis po gimimo kartais pasitaikė nereikšminga sinusinė aritmija, neryški sinusinė bradikardija. Ši aritmija pasireiškė adaptaciniu naujagimystės laikotarpiu ir buvo laikino, praeinančio pobūdžio – išnyko per pirmąsias 5–10 parų.

2005–2017 metais nustatyti tik šeši pirminės HKMP atvejai. Pacientai pasiskirstė tolygiai – 3 vyriškosios ir 3 moteriškosios lyties. Pacientų padaugėjo 2015–2017 metais (4 atvejai iš 6), tai galima sieti su tobulėjančia ligos diagnostika, dažniau atliekamais genetiniais, širdies magnetinio rezonanso tyrimais. Visiems naujagimiams HKMP nustatyta per pirmąsias savaites po gimimo, išryškėjus širdies užsesiui. Vyraujanti HKMP lo-

kalizacija atitinka literatūroje dažniausiai nurodomą vietą – 5 atvejais iš šešių HKMP buvo asimetrinė, ryškiausia tarpiskilvelinėje pertvaroje ir tik vienam pacientui užpakalinėje šoninėje sienelėje. Du pacientai gimę iš pirmo nėštumo ir gimdymo, kiti keturi – iš antro nėštumo ir gimdymo. Šeimos anamnezė nebuvo informatyvi, tik vieno paciento šeimoje pirmasis vaikas mirė nuo raidos ydų. Iš šešių pacientų du gimė neišnešioti, kiti – išnešioti. Genetiniai tyrimai atlikti keturiems pacientams ir tik vienam iš jų nustatyti pokyčiai – *VLC* geno neaiškios kilmės variantas heterozigotinėje būklėje, atvejis atsitiktinis, dismorfijos požymių nėra – pacientui nustatyta mutacija nepriklauso dažniausiai literatūroje nurodomoms mutacijoms, susijusioms su naujagimių HKMP (50 % HKMP atvejų lemia *MYH7* ir *MYBPC* genų mutacijos). *VCL* (*Vinculin*) – citoskeletinis proteinas, susijęs su ląstelės ir ląstelės bei ląstelės ir matricos jungtimis. Jis funkcionuoja kaip vienas iš interaktyvių proteinų, įeina į ląstelių membranos F aktino sudėtį. *VCL* proteino defektas laikomas dilatacinės kardiomiopatijos 1W tipo priežastimi.

Kūdikystės ir vaikystės amžiniais tarpsniais pacientai stebimi dėl galimų raidos sutrikimų, širdies nepakankamumo ar aritmijų progresavimo. Raidos ir augimo sutrikimai yra vienas iš būdingų literatūroje nurodomų paveldimos HKMP simptomų. Vyriausias pacientas šiuo metu yra 13 metų, jauniausias – 10 mėnesių amžiaus.

Trijų pacientų raida buvo vėluojanti, vienam iš jų nuo aštunto mėnesio atsirado specifinių raidos sutrikimų, pacientas nekalba, neapsitarnauja, nevykdo nurodymų. Pavojuingų, grėsmingų širdies aritmijų neužfiksuota nė vienam pacientui. Aritmijų prevencijai keturi pacientai iš šešių vartoja adrenoblokatorius (metaprololį ar atenololį). Visų pacientų priežiūra yra vykdoma kompleksiskai, reguliariai tikrinama širdies būklė, pacientai konsultuojami įvairių sričių specialistų (gydytojų kardiologų, genetikų, neurologų, kineziterapeutų ir kt.).

IŠVADOS

Naujagimiams HKMP diagnozuojama itin retai, dažniau pasitaiko gerybinės baigties praeinančio pobūdžio širdies raumens hipertrofija. Tiek Lietuvoje, tiek kitose šalyse dažniausiai yra nustatoma asimetrinės (tarpiskilvelinės pertvaros) HKMP forma. Ligos diagnozė ankstyvame vaikų amžiuje gali lemti sunkesnę ligos eigą ir blogesnę prognozę, tačiau yra itin svarbi nuosekliam pacientų stebėjimui ir gydymui. Genetinis paciento ir jo artimųjų testavimas, 24 valandų EKG Holterio monitoringas, magnetinio rezonanso tomografija – tai metodai, kurie pastaraisiais metais labai pagerino supratimą apie retą ir sudėtingą hipertrofinės kardiomiopatijos ligą, pagerino ilgalaikę pacientų priežiūrą. ♦

Gauta: 2018 02 09
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

NEONATAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: A LITERATURE REVIEW AND CLINICAL EXPERIENCE

Karolina Žvinytė,
Ramunė Vankevičienė

Objective. There are many reasons why a hypertrophy of cardiac muscle might occur during the neonatal period. The most common one is hypertrophy due to mother's primary or gestational diabetes. On other occasions, cardiac hypertrophy develops due to metabolic, neuromuscular, infiltrative disorders or malformation syndromes. Neonatal hypertrophic cardiomyopathy is a primary heart muscle disease inherited in an autosomal dominant manner, characterized by thickening of the heart walls, usually in the interventricular septum. This disease is rarely diagnosed in newborns. It might be a life threatening disease causing sudden death of a newborn or an infant.

Aim. To analyze the clinical signs, the evaluation possibility and outcomes

of hypertrophic cardiomyopathy diagnosed in neonatal period. The article reviews literature about hypertrophic cardiomyopathy epidemiology, symptoms, diagnosis, complications, treatment, diagnosis and situation in a single center of the neonatology.

Methods. We analyzed the medical data of newborns born from 2005 to 2017 who were diagnosed and treated with hypertrophic cardiomyopathy at Neonatology Center, Vilnius University Children's Hospital. This article reviews literature and one Neonatology center experience about features of hypertrophic cardiomyopathy during neonatal period.

Results. In total there were 27 neonates diagnosed with hypertrophy of the cardiac muscle. Usually concentric hypertrophy occurs due to mother's primary or gestational diabetes and less often it is caused because of other neonatal period

conditions such as perinatal hypoxia or congenital infection. 5 newborns were confirmed to have rare and isolated right ventricular hypertrophy which is associated with antenatal closure of the ductus arteriosus. 2 newborns were diagnosed with Pompe disease. From 27 neonates only 6 were diagnosed with primary hypertrophic cardiomyopathy. The asymmetrical type of hypertrophy was identified in 5 cases out of 6.

Conclusions. Hypertrophic cardiomyopathy is rarely diagnosed in newborns. Usually it appears in a transient way. The majority of the cases showed the interventricular septum hypertrophy. Diagnosis in the early childhood of the disease can lead to more serious course and prognosis. However it is important for patients' observation and treatment. Methods which improved understanding about disease and patient care include genetic analysis, 24 hour ECG monitoring, and magnetic resonance tomography.

Keywords: cardiac muscle, hypertrophy, cardiomyopathy, newborn.

LITERATŪRA

1. Marian AJ, Salek L, Lutucuta S. Molecular genetics and pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva Med* 2001; 92(6): 435–51.
2. Maron BJ, Sato N, Roberts WC, Edwards JE, Chandra RS. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum. Comparison of fetuses and infants with and without congenital heart disease and patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979; 60(3): 685–96.
3. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation* 1995; 92(4): 785–9.
4. 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(17): 1647–55.
5. Moser-Bracher A, Meinhold A, Hug MI, Caduff R, Arlettaz Mieth R. Severe neonatal hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Swiss Society of Neonatology* 2013. Available from: www.neonet.ch/files/2214/0628/8754/Cotm-March-2013.pdf
6. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–79.
7. Sofijanov A, Jordanova O. Pediatric cardiomyopathies. 2013 [cited 2018 Jan 30]. Available from: www.intechopen.com/books/cardiomyopathies/pediatric-cardiomyopathies
8. Huang T, Kelly A, Becker SA, Cohen MS, Stanley CA. Hypertrophic cardiomyopathy in neonates with congenital hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98(4): F351–4.
9. Molin DGM, Roest PAM, Nordstrand H, Wisse LJ, Poelmann RE, Eriksson UJ, et al. Disturbed morphogenesis of cardiac outflow tract and increased rate of aortic arch anomalies in the offspring of diabetic rats. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70(12): 927–38.
10. Mehta A, Hussain K. Transient hyperinsulinism associated with macrosomia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, hepatomegaly, and nephromegaly. *Arch Dis Child* 2003; 88(9): 822–4.
11. Pediatric hypertrophic cardiomyopathy: background, pathophysiology, etiology. 2017 Aug 10; Available from: emedicine.medscape.com/article/890068-overview#showall
12. Deprez RHL, Muurling-Vlietman JJ, Hruda J, Baars MJH, Wijnaendts LCD, Stolte-Dijkstra I, et al. Two cases of severe neonatal hypertrophic cardiomyopathy caused by compound heterozygous mutations in the MYBPC3 gene. *J Med Genet* 2006; 43(10): 829–32.
13. Ziolkowska L, Turska-Kmieć A, Petryka J, Kawalec W. Predictors of long-term outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 448–58.
14. Östman-Smith I, Sjöberg 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.
15. 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: 632–42.
16. Pediatric hypertrophic cardiomyopathy medication: beta-adrenergic blocking agents, calcium channel blockers, antiarrhythmics, miscellaneous [Internet]. [cited 2018 Feb 1]. Available from: emedicine.medscape.com/article/890068-medication
17. CV Pharmacology | Calcium-Channel Blockers (CCBs) [Internet]. [cited 2018 Feb 1]. Available from: cvpharmacology.com/vasodilator/CCB
18. Colan SD. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood. *Heart Fail Clin* 2010; 6(4): 433–44.
19. 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(6): 773–81.