

Hypertrofische cardiomyopathie

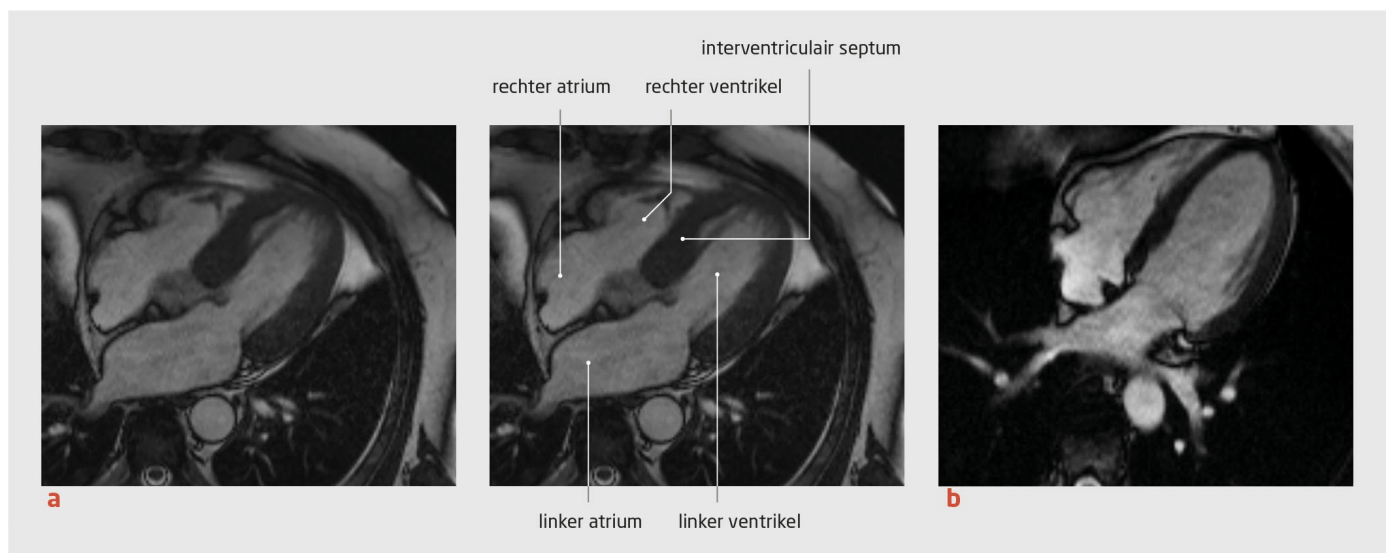
Beau van Driel, Folkert W. Asselbergs, Rudolf A. de Boer, Albert C. van Rossum, J. Peter van Tintelen, Jolanda van der Velden en Michelle Michels

Dames en Heren,

De klinische presentatie, het beloop en de prognose van hypertrofische cardiomyopathie zijn zeer heterogeen. Voor het herkennen van patiënten met deze erfelijke hartziekte en hun familieleden en voor de juiste behandeling is kennis van de verschillende uitingsvormen en het klinische beloop vereist. In deze klinische les beschrijven wij de verschillende uitingsvormen van hypertrofische cardiomyopathie.

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is de meest voorkomende erfelijke hartspierziekte, met een geschatte prevalentie van 1:500 tot 1:200.¹ Deze ziekte werd voor het eerst beschreven in 1958 en wordt gekenmerkt door asymmetrische hypertrofie van de linker ventrikel (figuur 1). Er is sprake van HCM vanaf een maximale wanddikte van 15 mm. HCM wordt meestal veroorzaakt door mutaties in sarcomeergenen en vertoont een autosomaal dominant overervingspatroon.

Het klinische beeld kan variëren van afwezigheid van symptomen bij dragers van de mutatie tot plotse dood op jonge leeftijd. Met een beschrijving van de verschillende uitingsvormen van HCM willen wij een bijdrage leveren aan het begrip van het beloop en de complicaties bij HCM.



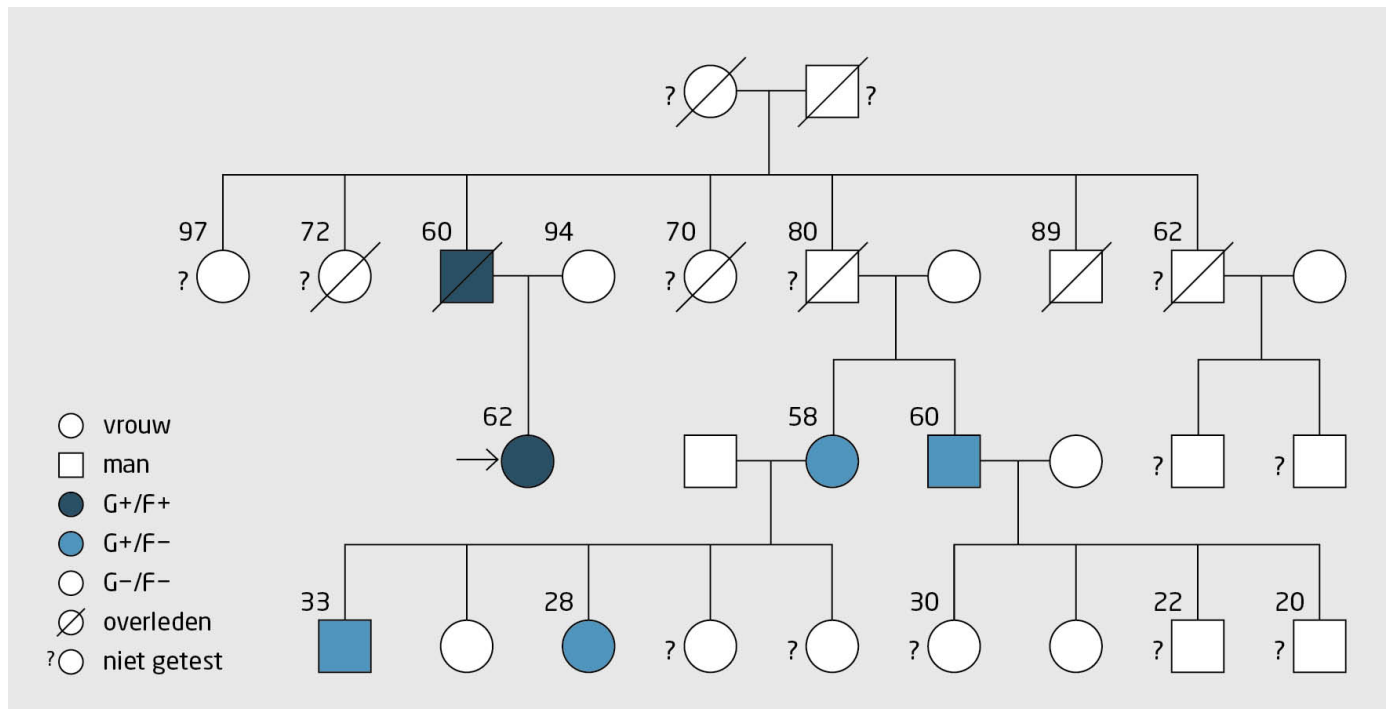
Figuur 1
Hypertrofische cardiomyopathie in beeld

Cardiale MRI (4-kamer-opname) van (a) een patiënt met hypertrofische cardiomyopathie (niet de patiënte in dit artikel) en (b) een gezonde persoon. Bij de patiënt is de wand van de linker ventrikel fors verdikt in vergelijking met het niet-afwijkende hart, met name het basale deel van het interventriculaire septum. Het linker atrium is gedilateerd als gevolg van mitralisklepinsufficiëntie door 'systolic anterior motion' van de mitralisklep.

Patiënte, een 60-jarige vrouw, onderging op 39-jarige leeftijd een bedrijfskeuring waarbij afwijkingen op het ecg werden gevonden. Op dat moment was zij volledig asymptomatisch; zij had met name geen klachten van dyspneu, angina pectoris, palpitaties of syncope. Bij aanvullende echocardiografie werd HCM geconstateerd, met een asymmetrische hypertrofie van de linker ventrikel (maximale wanddikte 20 mm) en een linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) van 78%. In rust was er geen obstructie van de uitstroombaan van de linker ventrikel ('left ventricle outflow tract', LVOT), en er werd geen provocatietest uitgevoerd. Vanaf 46-jarige leeftijd kreeg zij herhaaldelijk pijn op de borst. In de daaropvolgende jaren daalde de LVEF en dilateerde het linker atrium en de linker ventrikel. Op 58-jarige leeftijd werd de patiënte met spoed opgenomen met atriumfibrilleren en hartfalen (NYHA-klasse II). Coronariairlijden werd met coronairangiografie uitgesloten. Bij cardiale MRI bedroeg de LVEF 32% en was er uitgebreide 'late gadolinium enhancement' (LGE), een fenomeen dat suggestief is voor fibrose.

In de familie van de patiënte viel op dat de vader en diens broer vroeg waren overleden, beiden aan een hartstilstand. De patiënte onderging genetisch onderzoek, waarbij een met HCM geassocieerde mutatie (c.654+1G>A) werd gevonden in het MYBPC3-gen; dit gen codeert voor het myosinebindende eiwit C3, een sarcomeereiwit. Mutaties in het MYBPC3-gen vormen de meest voorkomende oorzaak van HCM in Nederland.² De familieleden van de patiënte werden met een familiebrief geïnformeerd over de

aanwezigheid van een erfelijke cardiomyopathie. De mutatie in *MYBPC3* werd na counseling bij meerdere familieleden gevonden (figuur 2). De patiënte zelf wordt inmiddels behandeld voor hartfalen en atriumfibrilleren. De familieleden met de mutatie zijn onder behandeling bij een cardioloog.



Figuur 2
Stamboom van de patiënte met hypertrofische cardiomyopathie

In deze stamboom is de patiënte uit de ziektegeschiedenis aangeduid met een pijl. Meerdere familieleden van de vader van de patiënte zijn drager van een mutatie in het *MYBPC3*-gen, een gen dat codeert voor een sarcomeerewit. Mutaties in dit gen vormen de meest voorkomende oorzaak van hypertrofische cardiomyopathie in Nederland. G+ = genotype-positief; G- = genotype-negatief; F+ = fenotype-positief; F- = fenotype-negatief.

Beschouwing

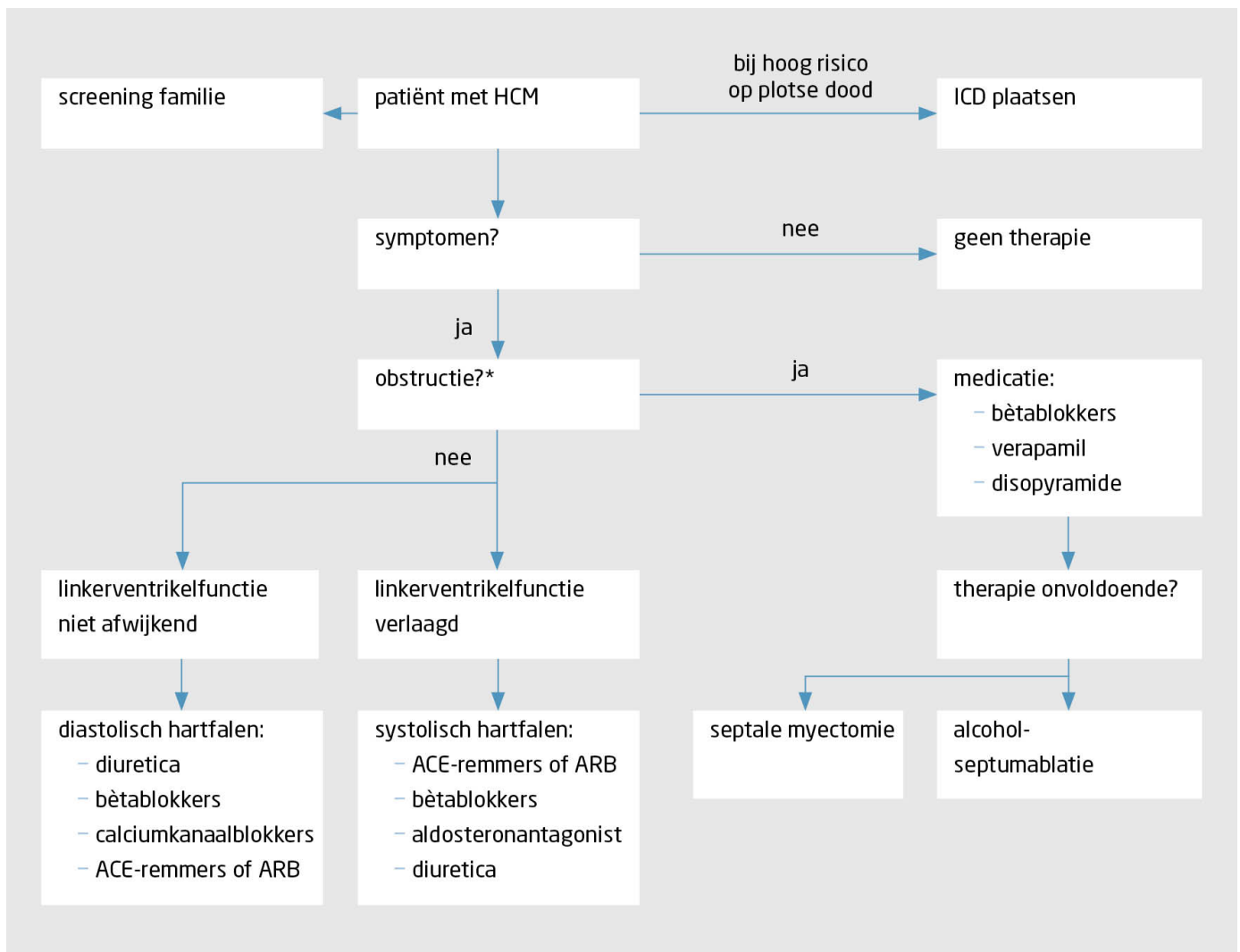
De casus van onze patiënte illustreert de verschillende klinische uitingsvormen van hypertrofische cardiomyopathie (HCM), van de asymptotische presentatie met een klassiek echocardiografisch beeld van HCM tot geleidelijke achteruitgang van de linkerventrielfunctie en hartfalen met atriumfibrilleren en uitgebreide fibrose op de MRI-scan.

Het ziektebeeld vertoont een leeftijdsafhankelijke penetrantie bij dragers van een mutatie die leidt tot HCM, waarbij personen tot op hoge leeftijd geen tekenen van HCM hoeven te vertonen op het ecg of bij beeldvormend onderzoek (echo of MRI). Bij circa 5-10% van de patiënten met HCM leidt de aandoening tot het eindstadium van hartfalen en een vroege dood. Gezien de heterogene presentatie en het heterogene klinische beloop is het van belang om goede voorlichting te geven over de genetische en klinische aspecten van HCM.

Hypertrofische cardiomyopathie in het kort

HCM is een ketenproces dat bij de meeste patiënten begint met een genetische afwijking, al wordt bij een deel van de patiënten geen causale mutatie gevonden. De mutatie kan leiden tot asymmetrische linkerventrikelhypertrofie, waarbij het interventriculaire septum doorgaans het sterkst is aangedaan. Deze septale hypertrofie kan samen met de 'systolic anterior motion' (SAM) van de mitralisklep aanleiding geven tot LVOT-obstructie. Naast LVOT-obstructie leidt de hypertrofie van de linker ventrikel ook tot diastolische disfunctie, met linkeratriumdilatatie en een hoger risico op atriumfibrilleren tot gevolg.

Omdat er geen curatieve therapie voorhanden is, bestaat de behandeling van patiënten met HCM uit het bestrijden van klachten en complicaties en uit het voorkómen van plotse hartdood. Om het beloop en de complicaties van HCM te begrijpen is het nuttig om de verschillende klinische stadia van HCM te kunnen onderscheiden. Figuur 3 geeft een samenvatting van de behandeling van HCM volgens de richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC).



Figuur 3
Behandeling van hypertrofische cardiomyopathie

Stroomschema van het beleid volgens de richtlijnen van de European Society of Cardiology

* Obstructie wil zeggen: een 'left ventricle outlet tract' (LVOT)-gradiënt ≥ 50 mmHg. ACE = angiotensineconverterend enzym; ARB = angiotensine-II-receptorblokker.

Stadium 1: genotype-positief, fenotype-negatief (G+/F-)

Dit stadium omvat familieleden van patiënten met HCM bij wie middels genetische cascadescreening een HCM-mutatie is aangetoond (genotype-positief, G+), maar bij wie het cardiologisch onderzoek met ecg en echocardiografie geen tekenen van HCM laat zien (fenotype-negatief, F-).³ Gezien de leeftijdsafhankelijke penetrantie van HCM is herhaalde cardiologische follow-up vereist. De aanbevolen intervallen verschillen per richtlijn. De American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) adviseert elke 12-18 maanden een controle bij de leeftijdsgroep van 12-20 jaar, en elke 5 jaar een controle bij personen van 21 jaar en ouder.⁴ De ESC adviseert regelmatige controles, maar specificeert niet hoe vaak.¹ Op dit moment controleren wij de G+/F--groep elke 2 jaar met ecg en echocardiografie. Wij spreken bij deze groep van HCM bij een maximale wanddikte ≥ 13 mm.¹ Bij 16% van de personen in de G+/F--groep ontwikkelt zich HCM in de loop van de follow-up.⁵ De prognose van deze groep is goed; cardiale complicaties zijn nagenoeg afwezig zolang er geen fenotypische kenmerken van HCM zijn. Voor personen in dit stadium is er geen bewezen therapie die het ontwikkelen van HCM tegengaat en medicamenteuze therapie is dan ook niet geïndiceerd. Aan G+/F--personen worden geen specifieke leefstijlregels opgelegd. Zo mogen zij sporten en zwanger worden. Wel wordt het belang van cardiale follow-up benadrukt. Gezien de erfelijkheid van HCM is het belangrijk om bij alle mutatiedragers – mannen én vrouwen – het risico van overdracht van de mutatie op het nageslacht te bespreken.

Stadium 2: klassiek fenotype

In dit stadium is er sprake van HCM met linkerventrikelhypertrofie. Een deel van de patiënten ondervindt klachten als dyspneu, angina pectoris, palpitaties of syncope, en komt hiermee bij de arts. Een ander deel heeft geen klachten, maar heeft een afwijkend

ecg, een hartuis of een positieve familieanamnese waardoor de HCM ontdekt wordt.

Het klassieke fenotype bestaat uit linkerventrikelhypertrofie, een niet-afwijkende systolische functie met hoge LVEF, vaak in aanwezigheid van een LVOT-gradiënt met SAM van de mitralisklep in rust of tijdens provocatie. Of deze patiënten behandeld moeten worden is afhankelijk van de ernst van de klachten als gevolg van de LVOT-obstructie en van de aanwezigheid van aritmieën.

Het is belangrijk om bij patiënten zonder LVOT-obstructie in rust een Valsalva-manoeuvre uit te voeren tijdens de echocardiografie, omdat deze manoeuvre het hemodynamische effect van inspanning nabootst, waardoor een oplopende gradiënt met LVOT-obstructie tijdens inspanning kan worden gedetecteerd. Als er met de Valsalva-manoeuvre bij een symptomatische HCM-patiënt geen LVOT-gradiënt wordt opgewekt, kan inspanningsechocardiografie verricht worden.⁴

Voor HCM-patiënten zonder klachten en met een maximale LVOT-gradiënt < 50 mmHg wordt volgens de huidige richtlijnen geen behandeling aanbevolen; bij deze groep is elke 1-2 jaar follow-up noodzakelijk. Bij patiënten met een LVOT gradiënt \geq 50 mmHg is de eerste stap behandeling met bètablokkers. Verapamil is een alternatief bij contra-indicaties of intolerantie voor bètablokkers. Als aanvulling op bètablokkers kan disopyramide toegevoegd worden om klachten te verminderen.

Patiënten die ondanks therapie in NYHA-klasse III-IV blijven met een LVOT gradiënt \geq 50 mmHg, kunnen in aanmerking komen voor septale myectomie of septale alcoholablatie.⁶ Bij deze patiënten is een multidisciplinaire aanpak nodig waarbij chirurgen en cardiologen samenwerken om de beste behandeling te kiezen. Patiënten zonder LVOT-obstructie in rust of tijdens provocatie maar die wel klachten hebben, worden behandeld met bètablokkers, verapamil of diltiazem.

Het is belangrijk dat bij alle HCM-patiënten tijdens de follow-up regelmatig het risico op plotse hartdood wordt ingeschat. Dit zal elke 2 jaar opnieuw moeten gebeuren door 48-uurs-Holter-monitoring en echocardiografie. De ESC heeft een risicoscore opgesteld – de ‘HCM SCD’-risicoscore – ten behoeve van de primaire preventie van plotse hartdood (‘sudden cardiac death’, SCD) met een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD); het advies is om een ICD te overwegen als het 5-jaarsrisico op plotse hartdood hoger is dan 6%.¹ De risicoschatting is gebaseerd op: leeftijd, plotse dood in de familiegeschiedenis, onverklaarde syncope, herhaalde ‘non-sustained ventricular tachycardia’ bij Holter-monitoring, maximale wanddikte, maximale LVOT-gradiënt en linkeratriumgrootte.⁷ Voor secundaire preventie van plotse hartdood is een ICD direct geïndiceerd volgens de richtlijnen van de ESC.

Patiënten met het HCM-fenotype mogen niet participeren in competitiesport; adviezen over een gezonde, actieve leefstijl moeten worden gegeven op basis van de eventuele symptomen en specifieke kenmerken van de patiënt. De meeste HCM-patiënten verdragen een zwangerschap goed. Een individuele inschatting van het risico en de benodigde begeleiding tijdens de zwangerschap en de bevalling moet worden gemaakt op basis van de kenmerken van de individuele patiënt.

Stadium 3: negatieve remodelering van het hart

Een patiënt met HCM belandt in stadium 3 bij afname van de LVEF, toename van diastolische disfunctie, en linkeratriumdilatatie. Dit gaat vaak gepaard met toename van klachten, afname van de hypertrofie en afname en het uiteindelijk geheel verdwijnen van de LVOT-obstructie. Als de patiënt symptomen vertoont van stuwingsdrukken verhoogd zijn, kan de standaardtherapie voor hartfalen overwogen worden met diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers en aldosteronantagonisten.

Terwijl in stadium 2 de LVEF veelal hoger is dan normaal, is deze in stadium 3 dus afgenomen. Het is daarom belangrijk de LVEF in de loop der tijd te monitoren. De overgang van een ‘hypercontractiel’ fenotype met een verhoogde LVEF (stadium 2) naar een ‘normale’ LVEF van 50-65% kan een eerste indicatie zijn voor negatieve remodelering van het hart. Een LVEF van 50-65%, berekend met cardiale MRI, kan al geassocieerd zijn met aanzienlijke fibrose van het myocard. Deze fibrose, aangetoond wordt met ‘late gadolinium enhancement’ (LGE), gaat – afhankelijk van uitgebreidheid en lokalisatie – gepaard met een slechtere prognose.¹ In dit stadium van HCM wordt de behandeling van atriumfibrilleren, dat bij 20% van de HCM-patiënten voorkomt, zeer belangrijk. Atriumfibrilleren verergert de symptomen van HCM en gaat gepaard met een slechtere prognose. Alle HCM-patiënten met atriumfibrilleren hebben een indicatie voor orale anticoagulantia, onafhankelijk van de CHA₂DS₂-VASc-score, in verband met het verhoogde risico op CVA bij atriumfibrilleren.

Stadium 4: ernstige systolische disfunctie

Bij 5-10% van de patiënten leidt de negatieve remodelering van het hart tot hartfalen met een slechte LVEF. De LVEF daalt onder de 50% en de diastolische disfunctie blijft aanwezig. Bij deze patiënten is therapie voor chronisch hartfalen volgens de ESC-richtlijnen geïndiceerd.¹ In dit stadium van HCM bestaat een hoger risico op plotse hartdood, wat reden is om ICD-implantatie sterk aan te bevelen.⁴ Bij patiënten met ernstig refractair hartfalen is een steunhart (‘left ventricular assist device’) of harttransplantatie

een mogelijke behandeling.

Zicht op preventie?

We hebben sinds de beschrijving van de eerste casus in 1958 veel geleerd over HCM. De opmars van de genetische diagnostiek heeft geleid tot de identificatie van meer dan 1400 mutaties die leiden tot HCM en tot de identificatie van personen die het risico lopen dat zij HCM ontwikkelen (de G+/F--groep). Er is aangetoond dat het hart bij G+/F--personen meer zuurstof verbruikt en diastolische disfunctie vertoont in afwezigheid van hypertrofie.^{8,9} Tevens hebben studies aangetoond dat deze groep gemiddeld een groter linker atrium heeft, dat er in de hartspier crypten aanwezig kunnen zijn, en dat de papillairspier afwijkingen of septo-apicale bundels kan vertonen.¹

Door nieuwe inzichten in de pathofysiologie van HCM zijn potentiële preventieve therapieën gevonden die momenteel worden onderzocht in klinische trials. De VANISH-trial bestudeert het effect van valsartan, een angiotensine-II-receptorblokker die mogelijk de vorming van fibrose vermindert door inhibitie van 'tissue growth factor' (TGF)- β , waarmee de diastolische disfunctie bij HCM wellicht geremd kan worden. In de onlangs afgeronde RESTYLE-HCM-studie is het geneesmiddel ranolazine onderzocht, een natriumkanal-blokker die een gunstig effect heeft op de verstoorde elektrofyysiologie van hartspiercellen bij HCM.¹⁰ Er werd geen verandering gevonden in inspanningscapaciteit, diastolische functie en kwaliteit van leven.¹⁰

Binnenkort start in Nederland de ENERGY-trial, een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie naar het effect van trimetazidine (een 'add-on'-therapie voor angina pectoris) bij patiënten in de G+/F--groep. Eerdere studies hebben aangetoond dat het hart bij deze patiënten een verminderde energie-efficiëntie heeft en dat met name dragers van een mutatie in het gen dat codeert voor het β -myosine-zware-keten-gen (*MYH7*) dit vertonen.^{11,12} Daarom zal het effect van trimetazidine op de energie-efficiëntie in deze 'proof-of-concept'-studie onderzocht worden bij dragers van de *MYH7*-mutatie.

Ondanks de toegenomen kennis over HCM is er nog veel onbekend. Zo is het nog onduidelijk waarom sommige mensen vroeg in hun leven HCM ontwikkelen, terwijl directe familieleden met dezelfde mutatie tot op hoge leeftijd geen tekenen van HCM vertonen op het ecg of bij beeldvormend onderzoek. Ook is het onbekend of alle verschillende HCM-mutaties via hetzelfde pathofysiologische mechanisme tot ziekte leiden. Toekomstige preventieve therapieën kunnen alleen werken wanneer (a) bekend is hoe elke HCM-mutatie tot ziekte leidt en hoe dit mechanisme geremd kan worden, en (b) een vroege identificatie mogelijk is van de mutatiedragers die daadwerkelijk HCM zullen ontwikkelen.

Dames en Heren, hypertrofische cardiomyopathie is de meest voorkomende erfelijke hartspierziekte. HCM wordt gekenmerkt door genetische en klinische heterogeniteit, variërend van niet-aangedane dragers van een HCM-mutatie tot patiënten die het eindstadium van hartfalen ontwikkelen of plotseling overlijden. Bij familieleden van patiënten met HCM is screening – zowel genetisch als met echocardiografie en ecg – belangrijk om een mogelijke aanleg voor HCM uit te sluiten dan wel aan te tonen. Regelmatige follow-up bij dragers van een mutatie die tot HCM kan leiden is belangrijk om ziekteprogressie te monitoren en zo nodig behandeling in te stellen. Hierbij kan het helpen de 4 klinische stadia van HCM te hanteren. Informeer uzelf en uw patiënt over HCM en verwijs eventueel naar specialistische centra waar de patiënt kan profiteren van de expertise.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D2790
- Amsterdam UMC, locatie VUmc: afd. Fysiologie: B. van Driel BSc, promovendus; prof.dr. J. van der Velden, fysioloog; afd. Cardiologie: prof.dr. A.C. van Rossum, cardioloog; afd. Klinische Genetica: dr. J.P. van Tintelen, klinisch geneticus. UMC Utrecht, afd. Cardiologie: prof.dr. F.W. Asselbergs, cardioloog. UMC Groningen, afd. Experimentele Cardiologie: prof.dr. R.A. de Boer, cardioloog. Erasmus MC, afd. Cardiologie, Rotterdam: dr. M. Michels, cardioloog.
- Contact: B. van Driel (b.vandriel@vumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. F.W. Asselbergs, J.P. van Tintelen en J. van der Velden ontvingen subsidie van CVON DOSIS. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 1 augustus 2018
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2019;163:D2790

Literatuur

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al; Authors/Task Force members. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2014;35:2733-79. [doi:10.1093/eurheartj/ehu284](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284). [Medline](#)
2. Christiaans I, Nannenber EA, Dooijes D, et al. Founder mutations in hypertrophic cardiomyopathy patients in the Netherlands. Neth Heart J. 2010;18:248-54. [doi:10.1007/BF03091771](https://doi.org/10.1007/BF03091771). [Medline](#)
3. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. Circ Heart Fail. 2012;5:535-46. [doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967026](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967026). [Medline](#)

4. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;25:e212-60. [doi:10.1016/j.jacc.2011.06.011](#), [Medline](#)
5. Van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, et al. Outcomes of contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001896 [Medline](#).
6. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AFL, Michels M, ten Berg JM. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015;3:896-905. [doi:10.1016/j.jchf.2015.06.011](#), [Medline](#)
7. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35:2010-20. [doi:10.1093/eurheartj/eh439](#), [Medline](#)
8. Witjas-Paalberends ER, Güçlü A, Germans T, et al. Gene-specific increase in the energetic cost of contraction in hypertrophic cardiomyopathy caused by thick filament mutations. *Cardiovasc Res*. 2014;103:248-57. [doi:10.1093/cvr/cvu127](#), [Medline](#)
9. Ho CY, Carlsen C, Thune JJ, et al. Echocardiographic strain imaging to assess early and late consequences of sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:314-21. [doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.862128](#), [Medline](#)
10. Olivetto I, Camici PG, Merlini PA, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004124. [doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124](#), [Medline](#)
11. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet*. 2003;19:263-8. [doi:10.1016/S0168-9525\(03\)00081-7](#), [Medline](#)
12. Güçlü A, Knaapen P, Harms HJ, et al. Disease stage-dependent changes in cardiac contractile performance and oxygen utilization underlie reduced myocardial efficiency in human inherited hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005604. [doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005604](#), [Medline](#)

Kernpunten

- Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is de meest voorkomende erfelijke hartspierziekte.
- De klinische presentatie, het beloop en de prognose van HCM zijn zeer heterogeen.
- Patiënten met HCM kunnen alleen symptomatisch behandeld worden; een preventieve behandeling voor HCM bestaat nog niet.
- Het beloop van HCM kan ingedeeld worden in de volgende 4 klinische stadia: (a) genotype-positief, fenotype-negatief; (b) klassiek fenotype; (c) negatieve remodelering van het hart, die zich onder andere uit in afname van de linkerventrieklejectiefraction; (d) ernstige systolische disfunctie.
- Kennis van de indeling van HCM in 4 klinische stadia draagt bij aan het begrip over het beloop en de complicaties van HCM.