

Statusartikel

Arvelige hjertesygdomme

Trine Kiilerich Lauridsen¹, Morten Krogh Christiansen², Louise Bjerregaard Henningsen³, Alex Hørby Christensen^{1, 4, 5},
Torsten Bloch Rasmussen³, Morten Jensen³, Henrik Kjærulf^{3, 6}, Henning Bundgaard^{4, 5} & Carolina Malta Hansen^{1, 4, 5, 7}

1) Afdeling for Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Hjertesygdomme, Regionshospitalet Viborg, 3) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 4) Afdeling for Hjertesygdomme, Hjertecentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 6) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 7) Region Hovedstadens Akutberedskab, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V05240330. doi: 10.61409/V05240330

HOVEDBUDSKABER

- Et stort antal hjerte-kar-sygdomme er arvelige.
- Genetisk udredning har betydning for risikostratificering af probander og særligt for udredning af slægtninge.
- Det aktuelle fokus på monogene tilstande forventes udvidet til også at omfatte polygenetiske arvelige tilstande.

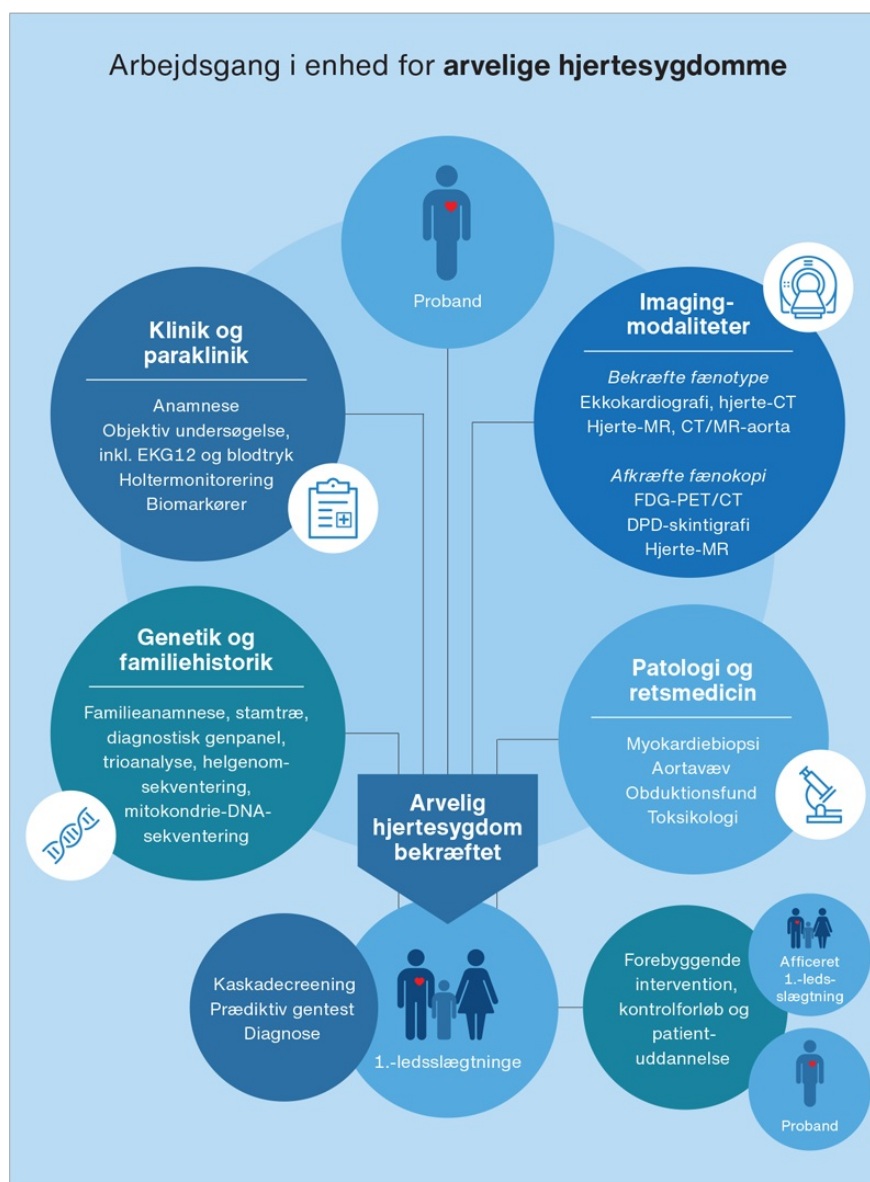
Et stort antal hjerte-kar-sygdomme er arvelige [1, 2]. I Danmark har det siden 2006 været praksis at anbefale familieudredning inkl. genetiske undersøgelser for disse sygdomme [2]. Familieudredning muliggør tidlig opsporing, der forventes at reducere slægtnings morbiditet og risiko for pludselig hjertedød gennem tidlig intervention. Under Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) er der udarbejdet rapporter, der detaljerer rationale, diagnostik, behandling og opfølgning af slægtninge til probander med en af de 20 arvelige hjertesygdomme [2].

I denne artikel ønsker vi at belyse, hvornår mistanke om arvelige hjertesygdom bør opstå, og hvordan udredning, behandling og opfølgning håndteres. I det følgende beskrives arbejdsgangen i enheder for arvelige hjertesygdomme (EAH) i Danmark, og udvalgte arvelige hjertesygdomme inkl. diagnostiske kriterier hos patienter, der anbefales henvist til vurdering [2-6]. En komplet oversigt samt information om de øvrige arvelige sygdomme kan ses på DCS' hjemmeside [1, 2].

Hvorfor udredning af patienter med formodet arvelig hjertesygdom bør foregå i enheder for arvelige hjertesygdomme

Patienter med formodet eller påvist arvelig hjertesygdom ses i EAH med henblik på risikostratificering og iværksættelse af familieudredning. Dette indebærer genetisk og klinisk vurdering, genetisk rådgivning og etablering af individualiseret kontrolforløb (Figur 1).

FIGUR 1 Oversigt over udredning og kontrolforløb i enheder for arvelige hjertesygdomme. Probanden udredes med kliniske og parakliniske undersøgelser samt genetisk test. Når den kliniske diagnose er stillet, indkaldes førsteledsslægtninge til udredning. Både probanden og familiemedlemmer i øget risiko vil efterfølgende indgå i et kontrol- eller behandlingsforløb i enhed for arvelige hjertesygdomme.



DPD = dihydropyrimidindehydrogenase; EKG12 = 12-afledningers elektrokardiogram; FDG = fluordeoxyglukose.

Før diagnosen arvelig hjertesygdom stilles, gennemgås probandens fænotype, genotype og familiehistorie i detaljer (Tabel 1). I denne proces tages der bl.a. stilling til, hvorvidt der kan være tale om en fænokopi, hvor den kliniske præsentation ligner en arvelig hjertesygdom, men har anden årsag, f.eks. svær hypertrofi af venstre ventrikel ved hypertension. Yderligere kan tolkningen af genetiske fund være kompleks [3, 7, 8]. Oftest ses autosomal dominant arvegang med velkendte sygdomsfremkaldende varianter, men sjældnere ses autosomt recessiv (AR), X-bunden (XR) eller mitokondriel arvegang. Nogle genvarianter, som tidligere har været klassificeret som »variant af usikker betydning«, er løbende reklassificeret til patogene eller benigne varianter, i takt med at der tilkommer ny viden. Ved de fleste arvelige hjertesygdomme forekommer nedsat penetrans, hvor ikke alle genbærere udvikler sygdom. Denne fænotypiske variation kan tilskrives forskellige faktorer som

miljømæssig påvirkning, interaktioner med andre gener eller epigenetisk regulering. Der er også betydende variabel ekspressivitet, hvor samme genvariant kan vise sig med forskelligt debuttidspunkt, forløb og sværhedsgrad – selv inden for samme familie. Dette har relevans ved genetisk rådgivning, idet det påvirker forståelsen af både sygdomsrisiko og behandlingsstrategier.

TABEL 1 Nomenklatur [2].

Term	Definition
Dominant arvegang	Abnormitet i kun et af de to allelle gener (dvs. heterozygot) medfører sygdom
Ekspressivitet	Sværhedsgraden af sygdom i forhold til de genetisk disponerede
Fænotype	Den kliniske fremtoning
Førsteledsslægtning	Forældre, søskende, børn
Genotype	Den genetiske information, oftest brugt i forhold til et bestemt locus/gen
<i>Penetrans</i>	Andelen af variantbærere med fænotypisk sygdom
Inkomplet	Ikke alle, der bærer varianten, udvikler sygdommen
Komplet	Alle med varianten udvikler sygdommen
Proband(/index case)	Den første i familien, der diagnosticeres
Recessiv arvegang	Abnormitet i begge allelle gener (homozygot) kræves, før der udvikles sygdom



I gennemsnit anslås det, at der hos ca. halvdelen af probanderne med en arvelig hjertesygdom kan påvises en patogen genetisk variant som årsag til sygdommen [1, 2]. Dette indebærer samtidig, at der ikke kan påvises en monogenetisk årsag hos den anden halvdel af probanderne. I disse familier kan genetikken således ikke anvendes til at differentiere, hvilke slægtninge der er i risiko for at udvikle sygdom.

Nuværende organisation og patientforløb

Ved probandens første besøg indhentes detaljeret familiehistorie, og afhængigt af tidligere undersøgelser og fund iværksættes der evt. yderligere klinisk udredning. Når den formodede diagnose er stillet, tilbydes probanden: 1) genetisk udredning og 2) kaskadescreening af sine førsteledsslægtninge. Der oprettes et stamtræ i den nationale database for arvelige hjertesygdomme, hvilket gør det let at udrede slægtninge, der geografisk hører til andre EAH. En oversigt over geografisk placering af EAH i Danmark kan ses i **Figur 2**. Afhængigt af den kliniske problemstilling konfereres med kollegaer fra tilgrænsende specialer, dvs. klinisk biokemi, klinisk

genetik, retsmedicin og pædiatri.

FIGUR 2 Karakteristika og diagnostiske kriterier for udvalgte arvelige kardiomyopier. Figuren viser karakteristika og diagnostiske kriterier for de mest almindelige former for kardiomyopier [3]. Genopositiv: en person der tester positiv for et bestemt gen/genetisk markør associeret med den givne arvelige hjertesygdom. Meget sjældne kardiomyopier som f.eks. hereditær transthyretinamyloidose, Fabrys sygdom og karnitintransporterdefekt (CTD) er ikke medtaget i figuren [1, 3].

Karakteristika og diagnostiske kriterier for arvelige kardiomyopier							
	Fænotype	Estimeret prævalens (voksne)	Arvegang	Udbytte ved genetisk diagnostik	De primære sygdoms-manifestationer	Kriterier for henvisning til arvklínik	Fænokopier
	HCM	1:500	AD, AR, XR, MT	40% genopositive	Funktionsdyspnø Angina pectoris Synkope Arytmi Hjertesvigt Pludselig hjertedød	Diagnostiske kriterier opfyldt (OBS: fænokopier)	Hypertensiv hjertesygdom Aortaklappesygdom Aflejrings sygdom
	DCM	1:250-2500	AD, AR, XR, MT	30-40% genopositive	Funktionsdyspnø Synkope Arytmi Hjertesvigt Myopati Pludselig hjertedød	Debutalder < 60 år eller familær sygdom	Hypertensiv eller iskæmisk hjertesygdom Kronisk myokarditis Idopatisk DCM
	NDLVC	Uafklaret	AD, AR, XR, MT	Ukendt	Ventrikulær arytmí	Diagnostiske kriterier opfyldte (OBS: fænokopier)	Hypertensiv hjertesygdom Iskæmisk hjertesygdom Kronisk myokarditis
	RCM	Sjælden	AD, AR	Ukendt	Hjertesvigt med bevaret systolisk funktion Atrieflimren og -flagren	Diagnostiske kriterier opfyldt (OBS: fænokopier)	Konstriktiv perikarditis
	ARVC	1:1250	AD, AR	60% genopositive	Ventrikulær arytmí	Diagnostiske kriterier opfyldt (OBS: fænokopier)	Kardiel sarkoidose Kronisk myokarditis

Diagnostiske kriterier	HCM	DCM	NDLVC	RCM	ARVC
	Venstre ventrikel maks. vægtykkelse ≥ 15 mm For slægtninge: maks. vægtykkelse ≥ 13 mm	LVEF < 50% + LVEDV > 75 ml/m ² (mænd) 62 ml/m ² (kvinder)	LVEF < 50% +/- late gadolinium enhancement på hjerte-MR	Restriktiv fysiologi på ekko, hjerte-MR og højresidig hjertekaterisation	Specifikke taskeforce-kriterier

AD = autosomt dominant; AR = autosomt recessiv; ARVC = arytmogen højre ventrikel-kardiomyopati; DCM = dilateret kardiomyopati; HCM = hypertrofisk kardiomyopati; LVEF = venstre ventrikel-udrivningsfraktion; MT = mitokondriell transmission; NDLVC = nondilateret venstre ventrikel-kardiomyopati; RCM = restriktiv kardiomyopati; XR = X-bunden.

Der foretages risikostratificering for at vurdere behovet for intervention eller invasiv behandling, og der skitseres et individuelt behandlings- og kontrolforløb [1-3]. Efter informeret samtykke og genetisk rådgivning, herunder information om type af test, testens evne til at konfirmere den mistænkte diagnose samt familiære og psykologiske aspekter bestilles den genetiske analyse for den specifikke sygdom. Yderligere vil genopositive patienter med graviditetønske tilbydes genetisk rådgivning og mulighed for ægsortering.

Kardiomyopati

Kardiomyopier er karakteriseret ved strukturelle og/eller funktionelle abnormiteter i myokardiet, som ikke kan forklares af anden sygdom [3]. De primære symptomer og fund er funktionsdyspnø, angina pectoris, palpitationer og synkope, men pludselig hjertedød på grund af ventrikulær arytmí kan være primær manifestation (Figur 2). Fælles for behandlingen af kardiomyopati er prognoseforbedrende hjertesvigtsterapi og forebyggelse og behandling af atriale- og ventrikulære arytmier, inkl. behandling med implanterbar kardioverterdefibrillator (ICD). Morfologisk skelnes der primært mellem fem fænotyper: 1) hypertrofisk kardiomyopati (HCM), 2) dilateret kardiomyopati (DCM), 3) Nondilateret venstre ventrikel-kardiomyopati

(NDLVC), 4) arytmogen højre ventrikel-kardiomyopati (ARVC), 5) restriktiv kardiomyopati. I det følgende vil vi gennemgå HCM, DCM, NDLVC og ARVC. En komplet oversigt over kardiomyopater findes på DCS' hjemmeside og i holdningspapiret om arvelige hjertesygdomme [1, 2].

HCM defineres som tilstedeværelsen af øget tykkelse af venstre ventrikel, påvist enten ved ekkokardiografi eller MR-skanning, der ikke kan forklares ved abnorm trykbelastning sekundært til f.eks. hypertension eller betydende klapsygdom [3]. Ca. to tredjedele af patienterne med HCM har obstruktiv HCM (HOCM), som giver symptomer, der minder om en aortastenose. Patienter med HOCM, som har vedvarende symptomer trods medicinsk behandling, kan vurderes med henblik på behandling med septal alkoholablation eller kirurgisk myektomi [9, 10]. Ved utilstrækkelig effekt af medicinsk behandling hos patienter, der er uegnede til invasiv behandling, kan der søges enkelttilskud til den nye behandling med mavacamten – en reversibel kardiell myosinhæmmer.

DCM og NDLVC kendetegnes ved venstresidig eller biventrikulær dilatation og/eller dysfunktion. Visse specifikke genotyper er associeret med et mere aggressivt forløb, høj forekomst af ventrikulære arytmier og alvorlig prognose [3]. Nogle patienter debuterer med symptomer på arytmier, flere år før der ses påvirkning af ventriklernes funktion.

ARVC defineres som tilstedeværelsen af højre ventrikeldilatation og/eller dysfunktion med gradvis omdannelse af hjertets muskelvæv til fedtvæv eller fibrose og ændringer i hjertets elektrokardiografiske aktivitet i overensstemmelse med ARVC-taskforcekriterier [11]. Sygdommen kan involvere begge ventrikler, hvorfor nomenklaturen arytmogen kardiomyopati bruges i stigende grad [3]. ARVC bør mistænkes ved uforklarede palpitationer og synkoper, men debutsymptomet kan være pludselig død.

Ionkanalsygdomme

Hjertets ionkanalsygdomme forårsages af genetiske varianter, der ændrer funktionen af proteiner med betydning for ionstrømmene (typisk kalium, natrium eller calcium) i hjertemuskelcellerne og hjertets aktionspotentiale. Patienter med disse sygdomme kan have et abnormt ekg, hvorimod hjertet generelt er strukturelt normalt. Tilstandene er sjældne, men kan forårsage arytmier, synkope og pludselig død, hvorfor et basalt kendskab til at kunne identificere sygdommene er vigtigt. Nedenfor berøres tre udvalgte sygdomme.

Langt QT-syndrom (LQTS) er karakteriseret ved en forsinket repolarisering af hjertet, hvilket disponerer til torsades de pointes ventrikulær takykardi, synkoper og pludselig død [12]. Sygdommen estimeres at forårsage op til 5% af hjertestop blandt yngre personer. Patienternes frekvenskorrigerede QT-interval (QTc) varierer over tid og kan være normalt hos op til 40% med en patogen genetisk LQTS-variant, hvilket kan give diagnostiske udfordringer. Et normalt QTc udelukker således ikke sikkert sygdommen, hvorimod et QTc \geq 480 msek uden anden forklaring betragtes som patologisk. Diagnosen stilles derfor på basis af længden af QTc sammenholdt med de kliniske oplysninger og/eller ved tilstedeværelsen af en patogen genetisk variant [12].

Brugadas syndrom (BS) er karakteriseret ved abnorm ST-segmentelevation i de højre prækordiale afledninger (V1-V2), det såkaldte Brugada-mønster [13]. Tilstedeværelsen af ekg-forandringerne er dynamiske. Placering af elektroderne opløftet et interkostalrum øger den diagnostiske sensitivitet. Personer med BS har øget risiko for ventrikulære arytmier, særligt under søvn/hvile eller i forbindelse med feber.

Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT) skyldes en forstyrrelse i den intracellulære calciumbalance, hvilket medfører øget risiko for ventrikulære arytmier under adrenerg påvirkning [14]. CPVT debuterer typisk i barnealderen med synkope eller sjældnere hjertestop under fysisk aktivitet. Hvile-ekg er normalt. Diagnosen stilles ved genetisk undersøgelse og forekomst af vedvarende/ikke vedvarende polymorf ventrikeltakykardi eller sygdomspecifikke arytmier (bidirektionelle ventrikulære ekstrasystoler eller -takykardi)

under arbejds-ekg eller Holtermonitorering under fysisk aktivitet.

Behandling af ionkanalsygdommene har til formål at reducere og forebygge risikoen for arytmier og pludselig død. Den specifikke behandling afhænger af den tilgrundliggende sygdom, men omfatter typisk undgåelse af arytmitrigger (undgåelse af specifikke medikamina, overdreven fysisk anstrengelse, antipyretisk behandling) samt antiarytmisk medicinsk behandling. I nogle tilfælde kan ICD-implantation være indiceret. Karakteristika og diagnostiske kriterier fremgår af **Figur 3**.

FIGUR 3 Karakteristika og diagnostiske kriterier for udvalgte ionkanalsygdomme og aortopatier. Figuren viser karakteristika og diagnostiske kriterier for de mest almindelige former for ionkanalsygdomme og aortopatier [4, 13].

Karakteristika og diagnostiske kriterier for ionkanalsygdomme og arvelige aortopatier						
	Fænotype	Estimeret prævalens (voksne)	Arvegang	Udbytte ved genetisk diagnostik	De primære sygdoms-manifestationer	Kriterier for henvisning til arvklínik
	LQTS	1:2500	AD, AR	75% genopositive	Ventrikulær arythmi	Diagnostiske kriterier opfyldt
	BS	1:10.000	AD	20% genopositive	Ventrikulær arythmi	Diagnostiske kriterier opfyldt
	CPVT	1:10.000	AD, AR	Ukendt	Ventrikulær arythmi	Diagnostiske kriterier opfyldt
	TAAD	1:8000	AD, XR	25% genopositive	Type A- eller B-aortadissektion, aortaruptur, akut eller kronisk aortainsufficiens	Debutalder < 50 år eller familier sygdom

Diagnostiske kriterier	LQTS	BS	CPVT	TAAD
	QTc > 480 ms eller LQTS-score > 3 eller bærer af patogen LQTS-associeret variant	ST-elevation i V1 og V2 (Brugada type 1-mønster) i EKG eller EKG med løftede elektroder	Exerciseinduceret bidirektional VT/polymorf VT eller bærer af CPVT-associeret variant	Aortadiameter > 45 mm eller påvist aortadissektion

D = autosomt dominant; AR = autosomt recessiv; BS = Brugadas syndrom; CPVT = katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi; LQTS = langt QT-syndrom; QTc = korrigeret QT-interval; TAAD = dissektion i aorta thoracalis; XR = X-bunden; VT = ventrikulær takykardi.

Aortasygdomme

Torakal aortasygdom inkluderer aneurisme eller dissektion i aorta thoracalis (TAAD). Abnormiteter af de venstresidige hjerteklapper, herunder bikuspid aortaklap, aortainsufficiens og mitralklapsprolaps, kan ses i forbindelse med TAAD. Patienter med mistanke om syndromal aortasygdom udredes på Center for Sjældne Sygdomme på Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet. Patienter med nonsyndromale (ns) TAAD udredes i EAH eller klinisk genetiske afdelinger. Følgende afsnit omhandler kun ns TAAD.

Torakalt aortaaneurisme er oftest asymptomatisk, medmindre der er ledsagende betydende klapfejl, og aortadissektion eller -ruptur kan være den primære manifestation. Risikofaktorer for udvikling af ns TAAD er arteriel hypertension, tobaksrygning, hyperkolesterolemie, inflammatorisk eller infektiøs aortitis, alder, mandligt køn samt genetiske faktorer [15, 16]. Hos ca. 20% af patienter med ns TAAD skyldes sygdommen primært mono- eller polygenetiske faktorer [17]. De arvelige former for ns TAAD debuterer ofte i en tidligere alder end ikkearvelige former [17]. Torakalt aortaaneurisme med aortadiameter > 55 mm medfører en markant øget risiko for aortadissektion, som har en 30-dages mortalitet på 16-27% [18, 19].

Patienter, som enten har debutalder < 50 år eller har > 1 tilfælde i familien, tilbydes udredning på EAH. Formålet med udredningen er at stille en præcis genetisk diagnose, som er vigtig i forhold til at tilrettelægge et klinisk

kontrolprogram, inkl. patientuddannelse, samt vurdere indikation for profylaktiske tiltag. Endelig tillader en præcis genetisk diagnose, at man kan tilbyde førsteledsslægtninge afklaring af genetisk disposition med prædiktiv gentest. Karakteristika og diagnostiske kriterier fremgår af Figur 3.

Fremtidsperspektiver

Dataindsamling på tværs af Danmarks regioner og videreudvikling af genetiske analysemetoder byder på et stort udviklingspotentiale inden for diagnostik og behandling af arvelige hjertesygdomme. Systematisk indsamling af kliniske og genetiske data fra flere generationer og udviklingen inden for klinisk genetik forventes at bidrage til identifikation af flere patogene varianter, udvikling af polygene risikoscores og kunstig intelligens-algoritmer. Der er dermed potentiale for optimerede prædiktionsmodeller og bedre risikostratificering af patienter og slægtninge. Dette er vigtigt for at målrette behandlingen til patienter i øget risiko, men lige så vigtigt for at identificere de patienter, som ikke er i høj risiko for sygdom eller pludselig død.

Konklusion

Arvelige hjertesygdomme udgør en betydelig del af hjertesygdomme i Danmark. Patienter, der formodes at have en arvelig hjertesygdom, bør udredes i EAH. Denne udredning tager både udgangspunkt i patienten og slægtningene, hvorfor tilknytning til EAH også er vigtigt i forhold til den samlede udredning af familien. Ud over autosomal dominant arvegang med velkendte patogene varianter kan genetisk udredning også identificere mere komplekse arvegegne og nye patogene varianter.

Korrespondance *Carolina Malta Hansen*. E-mail: carolina.malta.hansen.01@regionh.dk

Antaget 21. august 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. oktober 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V05240330

doi 10.61409/V05240330

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Hereditary heart diseases

This review outlines the workflow for patients and relatives with suspected inherited cardiovascular disease, diagnostic criteria, inheritance patterns, and »red flags« for selected conditions. Evaluation for inherited cardiovascular disease typically includes the index patient (proband) and relatives, emphasizing the importance of assessment at specialized clinics. Most inherited cardiovascular conditions have an autosomal dominant inheritance, but other patterns are seen.

REFERENCER

1. Dybro A, Vissing C, Andreasen LK, Christiansen MK. 32. Arvelige hjertesygdomme. I: Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning, 2024. <https://nbv.cardio.dk/arv> (10. maj 2024)
2. Dansk Cardiologisk Selskab. Arvelige hjertesygdomme, 2013. <https://www.cardio.dk/arvelige-hjertesygdomme2013> (25. okt

2023)

3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
4. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
5. Charron P, Arad M, Arbustini E et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2715-26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq271>
6. Jordan E, Peterson L, Ai T et al. Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(1):7-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>
7. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. 2015;17(5):405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
8. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022;24(8):1307-1367. <https://doi.org/10.1093/europace/euac030>
9. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114(21):2232-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>
10. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-668. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1710575>
11. Corrado D, Anastakis A, Basso C et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol*. 2024;395:131447. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131447>
12. Krahn AD, Laksman Z, Sy RW et al. Congenital long QT syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(5):687-706. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.02.017>
13. Krahn AD, Behr ER, Hamilton R et al. Brugada syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(3):386-405. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.12.001>
14. Baltogiannis GG, Lysitsas DN, Giovanni G et al. CPVT: arrhythmogenesis, therapeutic management, and future perspectives. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:92. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00092>
15. Obel LM, Diederichsen AC, Steffensen FH et al. Population-based risk factors for ascending, arch, descending, and abdominal aortic dilations for 60-74-year-old individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(3):201-211. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.094>
16. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black 3rd J et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001106>
17. Pinard A, Jones GT, Milewicz DM. Genetics of thoracic and abdominal aortic diseases. *Circ Res*. 2019;124(4):588-606. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312436>
18. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(3):476-91; discussion 89-91. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70360-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70360-X)
19. Pedersen MW, Kragholm K, Oksjoki R et al. Characteristics and outcomes in patients with acute aortic dissection: a nationwide registry study. *Ann Thorac Surg*. 2023;116(6):1177-1184. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2023.06.019>