

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Aktuelles: Seltene Kardiomyopathien mit hypertrophem Phänotyp

Pözl G

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2022; 29

(11-12), 332-334

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Seltene Kardiomyopathien mit hypertrophem Phänotyp

G. Pözl

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie & Angiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Ist der Kardiologe mit einer links- oder biventrikulären Hypertrophie konfrontiert, ist eine sorgfältige Differentialdiagnose für eine individualisierte Therapie und Prognoseeinschätzung erforderlich.

Nachdem eine Nachlasterhöhung als Ursache für eine Verdickung des linksventrikulären Myokards (z. B. Bluthochdruck, Aortenstenose) ausgeschlossen wurde, müssen seltene Formen einer Herzmuskelerkrankung in Erwägung gezogen werden (Abb. 1). Die „häufigsten“ sind die sarkomerische, hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) und die kardi-ale Amyloidose (CA), welche im Nachfolgenden besprochen werden. Morbus Fabry, Mitochondriopathien sowie verschiedene Speichererkrankungen spielen zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle.

Eine exakte Differentialdiagnose ist unbedingt erforderlich. Die genannten Erkrankungen weisen unterschiedliche klinische Verläufe auf, die das Schicksal von betroffenen Patienten und deren Familien maßgeblich beeinflussen. Zudem sind mittlerweile spezifische Therapien verfügbar.

■ Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Epidemiologie

Die HCM ist mit einer Prävalenz von 1:500 die „häufigste“ seltene Erkrankung. Tendenziell sind mehr Männer als Frauen betroffen (3:2), der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr. Allerdings ist eine Erstmanifestation sowohl im Säuglings- als auch im Greisenalter möglich. Bei etwa der Hälfte der Betroffenen kann eine positive Familienanamnese erhoben werden.

Pathophysiologie und Genetik

Die Erkrankung wird durch eine dominante Mutation in den kodierenden Genen der kontraktilen Myofilamentproteine verursacht. In ca. 70 % sind beta-Myosinschwermkette (MYH7) und Myosin-Bindungsprotein C (MYBPC3) betroffen. Bemerkenswert sind die un-

vollständige Penetranz und variable Expressivität der Vererbung. Das bedeutet, dass dieselbe Mutation nicht zwangsläufig zur Ausbildung der Erkrankungen bzw. zu unterschiedlichen Phänotypen führen kann. Kennzeichnend für die Erkrankung sind ein Verlust der parallelen Ausrichtung (Dysarray) und eine Verdickung (Hypertrophie) der Myozyten, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte interstitielle Fibrose, Myokardischämien sowie eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels.

Typischerweise findet sich eine asymmetrische Septumhypertrophie, wobei allerdings auch Varianten mit konzentrischer, apikaler, lateraler und rechtsventrikulärer Hypertrophie vorkommen. Darüber hinaus können unterschiedlich ausgeprägte Veränderungen des vorderen Mitralklappensegels und des subvalvulären Apparates einschließlich der Papillarmuskeln vorliegen. Eine dynamische Ausflusstraktobstruktion (> 30 mmHg) kann bei etwa 70 % der Patienten nachgewiesen werden. Diese entsteht durch eine dynamische Einengung des linksventrikulären Ausflusstrakts zwischen dem verdickten Septum und einer systolischen Vorwärts-

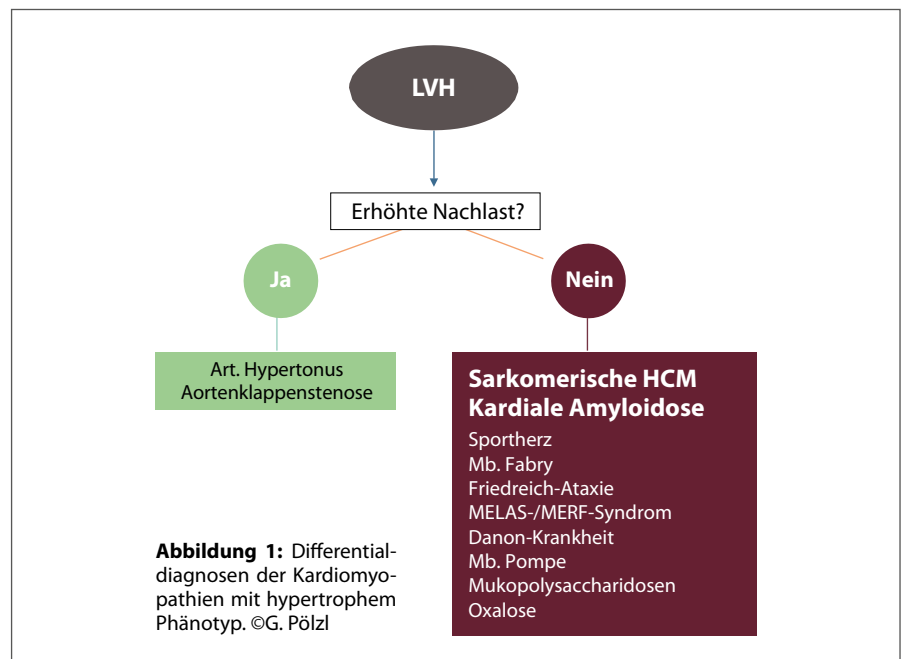
bewegung (SAM) des zumeist überlangen vorderen Mitralklappensegels, welches in den Ausflusstrakt gezogen wird. Nicht selten spielt dabei auch eine Verlagerung des vorderen Papillarmuskels u/o eine direkte Insertion am vorderen Mitralklappensegel eine Rolle.

Symptome

Folgen der anatomischen und funktionellen Veränderungen sind in erster Linie Atemnot bei Belastung, was zu einer zunehmenden Leistungseinschränkung führt. Ereignisse mit akuter kardialer Dekompensation treten hingegen selten auf. Ventrikuläre Rhythmusstörungen sind ebenfalls selten, können aber tödlich verlaufen. Infolge von Umbauvorgängen kommt es bei schweren Verläufen im Laufe der Zeit zu einer Dilatation des Ventrikels.

Diagnose

Die Diagnose erfolgt echokardiographisch mit dem Nachweis einer (asymmetrischen) Linkshypertrophie und in den meisten Fällen einer diastolischen Funktionsstörung. Die dynamische Ausflusstraktobstruktion kann entweder in Ruhe oder nach Valsalva-Manöver oder



einigen Kniebeugen nachgewiesen werden. Das kardiale MRI ist einerseits zur Sicherung der Diagnose und andererseits für die invasive/chirurgische Therapieplanung sinnvoll. Bei gesicherter Diagnose ist eine Stratifizierung des potenziellen Risikos für einen plötzlichen Herztod anhand des HCM-Risk-SCD-Kalkulators (<https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>) erforderlich. Bei deutlich erhöhtem Risiko ist die primär-prophylaktische ICD-Implantation indiziert.

Für eine Familienberatung, mit Vorbehalt auch zur Risikostratifizierung, ist in Absprache mit dem Betroffenen eine genetische Untersuchung sinnvoll.

Therapie

Bei hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) werden zur Symptomreduktion Betablocker und/oder Verapamil eingesetzt. In einer prospektiven randomisierten Studie konnte kürzlich für eine spezifische Therapie mit Mavacamten, welches die Aktin-Myosin-Interaktion beeinflusst, eine signifikante Reduktion des Ausflusstraktgradienten und eine Verbesserung der klinischen Symptomatik gezeigt werden. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit ist diese Substanz in Österreich allerdings noch nicht zugelassen. Mit einer Zulassung ist jedoch in den nächsten Monaten zu rechnen.

Neben der medikamentösen Therapie stehen für Patienten mit symptomatischer HOCM die interventionelle Alkoholeseptumablation (ASA) zur Verfügung. Diese kann bei ausgeprägtem SAM mit einem perkutanen „edge-to-edge repair“ der Mitralklappe kombiniert werden. Bei jüngeren Patienten und/oder komplexer Pathologie ist eine chirurgische Myektomie, welche auch mit einer Korrektur des subvalvulären Mitralklappenapparates und der Mitralklappe verbunden werden kann, möglich.

■ Kardiale Amyloidose (CA)

AL-Amyloidose und ATTR-Amyloidose sind infiltrative Erkrankungen des Myokards und die mit Abstand häufigsten Ursachen einer kardialen Amyloidose.

Pathophysiologie und Häufigkeit

Die **AL-Amyloidose** wird durch eine Plasmazeldyskrasie verursacht. Die von einem Plasmazellklon produzierten fehlgefalteten Immunglobuline (freie Leicht-

Tabelle 1: „Red Flags“ für kardiale Amyloidose

Klinik	<ul style="list-style-type: none"> – Uni- oder bilaterales Karpaltunnelsyndrom in der Anamnese – Symptome einer Polyneuropathie und/oder einer Dysautonomie
Labor	<ul style="list-style-type: none"> – Wiederholte geringe Erhöhung der Troponin-Spiegel – Deutlich erhöhte NT-proBNP-Spiegel
EKG	<ul style="list-style-type: none"> – Diskrepanz zwischen der Wanddicke des linken Ventrikels und dem Fehlen einer Linksventrikelhypertrophie im EKG – AV-Block bei verdickter Wand des linken Ventrikels
Echokardiographie	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertropher Phänotyp im Echo mit zusätzlichen infiltrativen Merkmalen inkl. einer Verdickung der AV-Klappen, des interatrialen Septums und der freien Wand des rechten Ventrikels – Verringerung des longitudinalen Strains mit apikalem Sparing
Kardiales MRI	<ul style="list-style-type: none"> – Ausgeprägte Expansion des Extrazellulärvolumens und/oder diffuses „Late Gadolinium Enhancement“ im kardialen MRT

ketten) werden als Amyloid in den Extrazellulärräumen des Myokards abgelagert. Bei etwa einem Drittel liegt ein Multiples Myelom, bei den restlichen Patienten eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) der Erkrankung zugrunde. Betroffen sind neben dem Herz vor allem die Niere (Proteinurie!), Knochenmark, Haut und Leber. Eine kardiale Beteiligung findet sich bei etwa 70 % der Betroffenen. Diese bestimmt die nach wie vor sehr hohe Mortalitätsrate von bis zu 50 % pro Jahr nach einer ersten kardialen Dekompensation. Betroffen sind etwa 3 von 100.000 Personen mit einem leichten Überhang von Männern, der Altersgipfel liegt bei 60–69 Jahren.

Die **ATTR-Amyloidose** ist auf eine Instabilität des in Tetramerform zirkulierenden Transthyretins zurückzuführen, dessen Monomere als Amyloid ausfallen. Transthyretin ist ein überwiegend in der Leber gebildetes Transportprotein von Thyroxin und Retinol. TTR-Amyloid kann jeden Teil des kardiovaskulären Systems einschließlich Myokard, Herzklappen, Reizleitungssystem und Koronarien infiltrieren.

Der Zerfall von Transthyretin in instabile Monomere ist entweder auf eine Mutation (ATTRv) oder – ungleich häufiger – auf einen degenerativen Prozess (ATTRwt) zurückzuführen. Letztere betrifft vor allem Männer ab dem 60. Lebensjahr und wurde früher als „senile“ Amyloidose bezeichnet. In den letzten Jahren hat die Prävalenz der ATTRwt deutlich zugenommen. Das ist in erster Linie auf eine vermehrte Aufmerksamkeit für die Erkrankung und eine erleichterte Diagnostik zurückzuführen ist. Aktuell werden mehr Patienten mit ATTR- als mit AL-Amyloidose diagnostiziert und

eine weitere Zunahme ist aufgrund der demographischen Entwicklung wahrscheinlich. Die ATTRwt-Amyloidose ist vermutlich für einen beträchtlichen Anteil vor allem der männlichen Patienten mit HFpEF verantwortlich und ist nicht selten bei Aortenstenose, vor allem bei der sogenannten paradoxen Low-flow-low-gradient-Aortenstenose, zu finden. Die ATTRv-Amyloidose kommt in Österreich selten vor und ist in vielen Fällen mit einer Polyneuropathie verbunden. Die Prognose von Patienten mit ATTR-Amyloidose ist günstiger als mit AL-Amyloidose, jedoch schlechter als mit anderen Herzerkrankungen.

Symptome

Die Symptome sind vorwiegend auf den infiltrativen Prozess im Myokard und die dadurch bedingte diastolische Dysfunktion zurückzuführen. Demnach stehen eine kongestive Herzinsuffizienz mit Dyspnoe, Müdigkeit und Leistungseinschränkung im Vordergrund. Infolge von AV-Blockierung oder der nicht seltenen autonomen Dysfunktion können Schwindel und Synkopen auftreten. Amyloidablagerungen im Reizleitungssystem führen zudem häufig zu Vorhofflimmern, aber auch zu ventrikulären Arrhythmien.

Diagnose

Wegweisend für die Diagnose der CA sind verschiedene „Red Flags“ (Tab. 1). Neben Anamnese und klinischer Untersuchung (z. B. Karpaltunnel-Syndrom, Spinalkanalstenose, Bizepssehnenruptur) spielen EKG und Echokardiographie eine entscheidende Rolle. Die sich daraus ergebende Verdachtsdiagnose muss in der Folge durch eine Szintigraphie mit einem radioaktiven Knochen-Tracer, z. B. ^{99m}Tc-markiertes 3,3-Di-

Tabelle 2: Hypertrophe Kardiomyopathie und Kardiale Amyloidose im Überblick

	Hypertrophe CMP	Kardiale Amyloidose
Epidemiologie	1:500	AL-Amyloidose: 3:100.000 ATTR-Amyloidose: Prävalenz steigend
Alter/Geschlecht	4. Lebensjahrzehnt Männer: Frauen 3:2	7. Lebensjahrzehnt AL-Amyloidose: ausgeglichen ATTR-Amyloidose: Männer >> Frauen
Klinik	Leistungsverlust, Belastungs-dyspnoe	Leistungsverlust, Kongestion Karpaltunnelsyndrom, Spinalkanalstenose, Bizepssehnenruptur
EKG	Zeichen einer LV-Hypertrophie bei 90 %, T-Negativierung	Niedervoltage, AV-Block, Pseudo-Infarkt-bild in den Brustwandableitungen Vorhofflimmern häufig
Echokardiographie	Häufig asymmetrische LV-Hypertrophie Dynamische Ausflusstraktobstruktion in 70 %	LV-Hypertrophie, Verdickung des intratrialen Septums oder der RV-freien Wand Perikardeffusion/-erguss
Labor	NT-proBNP mäßig bis deutlich erhöht	Extreme NT-proBNP-Auslenkung, Troponin erhöht AL-Amyloidose: freie Leichtketten im Serum u/o Harn Nierenfunktionseinschränkung, Proteinurie
Kardiales MRI	„Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) vornehmlich an den Insertionsstellen des interventrikulären Septums	Verlängerung der T1-Relaxationszeit Extrazellulärvolumen erhöht, diffuses, fleckiges LGE
Knochenszintigraphie	unspezifisch	Hohe Sensitivität bei Perugini \geq II
Histologie/Immunhistochemie	Nur in Ausnahmefällen erforderlich	AL-Amyloidose: unbedingt erforderlich ATTR-Amyloidose: nur bei diagnostischer Unsicherheit erforderlich
Positive Familienanamnese/genetischer Hintergrund	häufig	Selten – nur bei ATTRv
Therapie	HOCM Betablocker u/o Verapamil, in Zukunft Mavacamten Perkutane Alkoholseptumablation, Chirurgische Myektomie	Supportive Therapie AL-Amyloidose: spezifische hämatologische Therapie ATTR-Amyloidose: spezifische Therapie mit Tafamidis

phosphono-1,2-Propanodicarboxylsäure (99mTc-DPD), bei ATTR-Amyloidose bzw. durch den Nachweis von freien Leichtketten im Serum u/o Harn und durch eine Gewebebiopsie bei AL-Amyloidose bestätigt werden. Das kardiale MRI kann einen starken Hinweis für das Vorliegen einer CA liefern (typisches LGE-Muster, verlängerte T1-Relaxationszeit, erhöhtes Extrazellulärvolumen), eine definitive Diagnose ist damit derzeit allerdings noch nicht möglich. Bei positiver Knochenszintigraphie (hohe Sensitivität und Spezifität bei Perugini-Grad \geq II) gilt die ATTR-Amyloidose als gesichert und eine Endomyokardbiopsie ist in der Mehrheit der Fälle nicht erforderlich. Eine genetische Untersuchung kann zwischen ATTRwt und ATTRv unterscheiden – Stichwort: Familienberatung.

Können im Serum u/o Harn freie Leichtketten nachgewiesen werden und ergibt sich im kardialen MRI der Verdacht auf eine Amyloidose, ist eine Biopsie des am stärksten betroffenen und am leichtesten zugänglichen Organ zur histologischen Diagnosesicherung erforderlich.

Therapie

Supportive Therapien treffen für AL- und ATTR-Amyloidose gleichermaßen zu. Im Vordergrund stehen Diuretika zur Verbesserung von Symptomen und Kongestion. Die neurohumorale Therapie ist nur bei fortgeschrittener LV-Dysfunktion sinnvoll und wird aufgrund der häufig vorhandenen Hypotonieneigung vielfach schlecht vertragen. Aufgrund eines beträchtlichen Thromboembolierisikos selbst bei Sinusrhythmus ist eine großzü-

gige Indikationsstellung zur Antikoagulation sinnvoll. Dem steht bei einzelnen Patienten vornehmlich mit AL-Amyloidose eine erhöhte Blutungsneigung infolge von Gefäßwandinfiltration gegenüber. Bei AV-Blockierungen ist eine Schrittmacherimplantation angezeigt. ICDs haben sich bei CA als nur bedingt wirksam erwiesen und werden daher nur in der Sekundärprophylaxe eingesetzt.

Die spezifische Therapie der AL-Amyloidose zielt auf eine möglichst rasche Elimination der zugrunde liegenden klonalen B-Zell-Erkrankung bzw. der Plasmazelldyskrasie ab. Diesbezüglich stehen dem Hämatologen mittlerweile sehr effektive Therapieoptionen zur Verfügung.

Für die ATTR-Amyloidose ist derzeit nur ein Präparat, Tafamidis, zugelassen, das sich in einer prospektiven Studie als sehr wirksam erwiesen hat. Die Therapie mit Tafamidis führt zur Stabilisierung des Transthyretin-Tetramerkomplexes und damit zu einer Verbesserung von Mortalität und kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufnahmen, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Die Verordnung ist in Österreich derzeit nur in ausgewiesenen Zentren möglich. In einer Reihe von klinischen Studien werden aktuell verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen untersucht, so dass für die nächsten Jahre mit einer Erweiterung des therapeutischen Armamentariums zu rechnen ist.

Eine Zusammenfassung bietet Tabelle 2.

■ Interessenkonflikt

Herr Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pözl hat für die Verfassung des Artikels ein Honorar von der Firma Pfizer erhalten.

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pözl
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Kardiologie & Angiologie
Interdisziplinäres Herzinsuffizienz-
zentrum Tirol – IHZ
Expertisezentrum für seltene Herzmus-
kelerkrankungen
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: gerhard.poelzl@tirol-kliniken.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)