

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

Aktuelles: Seltene restriktive Kardiomyopathien

Auer J

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2023; 30

(1-2), 41-43

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 restriktive Kardiomyopathien

J. Auer

Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin, KH St. Josef Braunau

■ Einleitung

Die restriktive Kardiomyopathie (RCM) zeichnet sich durch eine diastolische Dysfunktion eines nicht dilatierten Ventrikels aus. Die unterschiedlichen Formen der restriktiven Kardiomyopathien variieren je nach Pathogenese, klinischem Erscheinungsbild, diagnostischer Bewertung, Behandlung und Prognose. Drei der Hauptursachen für RCM sind kardiale Amyloidose, kardiale Sarkoidose und kardiale Hämochromatose. In diesem Artikel wird ein Überblick über RCMs gegeben.

■ Ätiologie

Es gibt mehrere Ursachen für eine restriktive Kardiomyopathie, darunter infiltrative Erkrankungen, Speicherkrankheiten und unterschiedliche Formen von systemischen Erkrankungen.

Infiltrative Erkrankungen sind durch eine Anreicherung einer bestimmten Substanz im Myokard charakterisiert. Zu diesen Krankheiten gehören die Amyloidose (AL, ATTRm, ATTRwt, ApoA-I), die Sarkoidose, die hereditäre Hämochromatose sowie die primäre Hyperoxalurie [1]. Die Amyloidose ist

die häufigste Form der RCM vom infiltrativen Typ.

Speicherkrankheiten sind seltene angeborene Stoffwechselstörungen und umfassen die Anderson-Fabry-Krankheit, die Gaucher-Krankheit, die Glykogenspeicherkrankheiten (z. B.: Mb. Danon – Mangel des Lysosomen-assoziierten Membranproteins 2 [LAMP2]), die Mukopolysaccharidose Typ II (Hurler-Kardiomyopathie), Niemann-Pick und Friedrich-Ataxie.

Auch verschiedene systemische Erkrankungen können zu einer restriktiven Kardiomyopathie führen. Einige dieser Pathologien umfassen Diabetes mellitus, Sklerodermie, myofibrilläre Myopathien, Pseudoxanthoma elasticum, Werner-Syndrom, Sarkomere Proteinstörungen, Karzinoid-Kardiomyopathie, idiopathische Fibrose, hypereosinophile Fibrose, Fibrose bei chronischer eosinophiler Leukämie, endokardiale Fibroelastose und metastasierte Malignome.

Andere Ursachen einer restriktiven Kardiomyopathie umfassen idiopathische Formen einschließlich Strahlentherapie und verschiedener Anthracyclin-, Busulfan-, Ergotamin-, Methysergid-,

Quecksilber-hältige Substanzen und serotoninhaltige Mittel [2, 3] (Abb. 1).

■ Epidemiologie

Die drei wichtigsten Kategorien der Kardiomyopathien umfassen dilatative, hypertrophe und restriktive Formen.

Die RCMs zählen zu den selteneren Formen der Kardiomyopathien. Sie machen nur etwa 5 % aller Fälle von Kardiomyopathien aus. Die häufigsten Ursachen von RCM sind erworbene Formen. Die Prävalenz der RCM variiert je nach Region, ethnischer Zugehörigkeit, Alter und Geschlecht [4].

Die Amyloidose ist etwa in den USA die häufigste Ursache von RCM. Sie betrifft Männer und Frauen gleichermaßen. Lange Zeit galt die AL-Amyloidose als die häufigste Ursache für RCM. Aufgrund neuerer Erkenntnisse in der Diagnostik – aber auch in der Therapie – hat die Prävalenz der TTR-Amyloidose in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

Die Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose wird am häufigsten in der älteren Bevölkerung gefunden. Bei den hereditären Transthyretin-Amyloidosen weist die

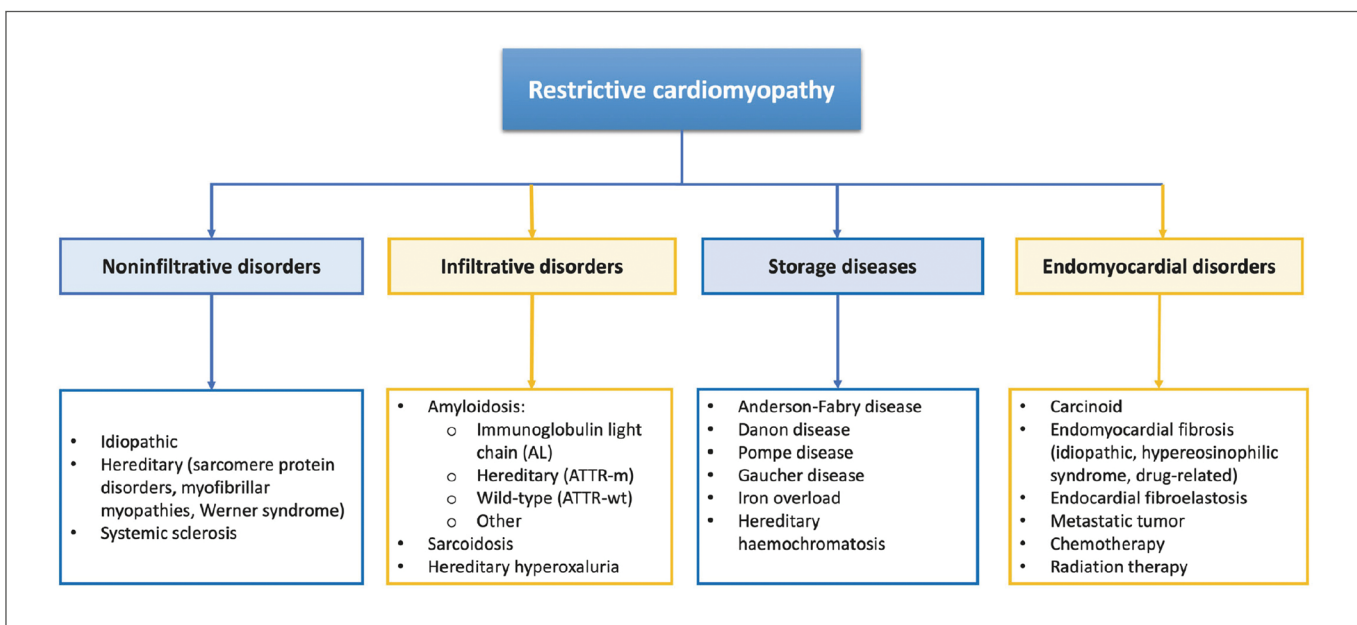


Abbildung 1: Ätiologie der restriktiven Kardiomyopathie. Aus [1] mit Genehmigung von John Wiley and Sons.

V1221-Mutante eine höhere Rate an symptomatischer Herzinsuffizienz auf [3, 5].

Die RCM im Rahmen der Sarkoidose ist bei Frauen häufiger als bei Männern. Die höchste Prävalenz ist in der schwarzen Bevölkerung nachzuweisen. Die höchste Inzidenz weltweit findet sich in Japan [1, 6].

Die Hämochromatose betrifft häufiger Männer als Frauen. Die Prävalenz beträgt 1 pro 200 Personen. Männer haben häufiger eine Zirrhose in Verbindung mit Hämochromatose. Die vorherrschende Genmutation HFE C282Y wird autosomal-rezessiv vererbt [1, 7, 8].

Die Löffler-Endokarditis ist die kardiale Beteiligung beim Hypereosinophilie-Syndrom und im Spätstadium der Endomyokardfibrose sehr ähnlich. Die Endomyokardfibrose ist eine Krankheit der ländlichen Armut, die durch eine Fibrose des apikalen Endokards des rechten Ventrikels, des linken Ventrikels oder beider gekennzeichnet ist und häufiger in tropischen Klimazonen und vor allem in Afrika südlich der Sahara vorkommt. Es wird angenommen, dass bis zu 20 % der Fälle von Herzinsuffizienz in dieser Region als Folge einer endomyokardialen Fibrose auftreten [9, 10].

■ Pathophysiologie

Bei den hereditären RCMs stellen sarkomerische Mutationen den am häufigsten identifizierten genetischen Defekt dar und machen ein Drittel der Patienten (v. a. im Kindesalter) mit idiopathischer RCM aus [11]. Zu den betroffenen Genen zählen: Myosin-bindendes Protein (MYBPC3), β -Myosin schwere Kette (MYH7), Myosin-Leichtketten-Gene, Titin (TTN), Troponin I (TNNI3), Troponin T (TNNT2) und α -Herz-Aktin (ACTC) [11].

Viele restriktive Kardiomyopathien beruhen auf der Infiltration abnormaler Substanzen zwischen Myozyten, der Speicherung abnormaler Stoffwechselprodukte innerhalb der Myozyten oder eines fibrotischen Prozesses. Ursächlich für den infiltrativen Prozess können sein: Amyloid bei Leichtkettenerkrankung oder mißgefaltetem Transthyretin; Eisen bei Hämochromatose; Morbus Fabry, Glykogenspeicherkrankheit (II, III).

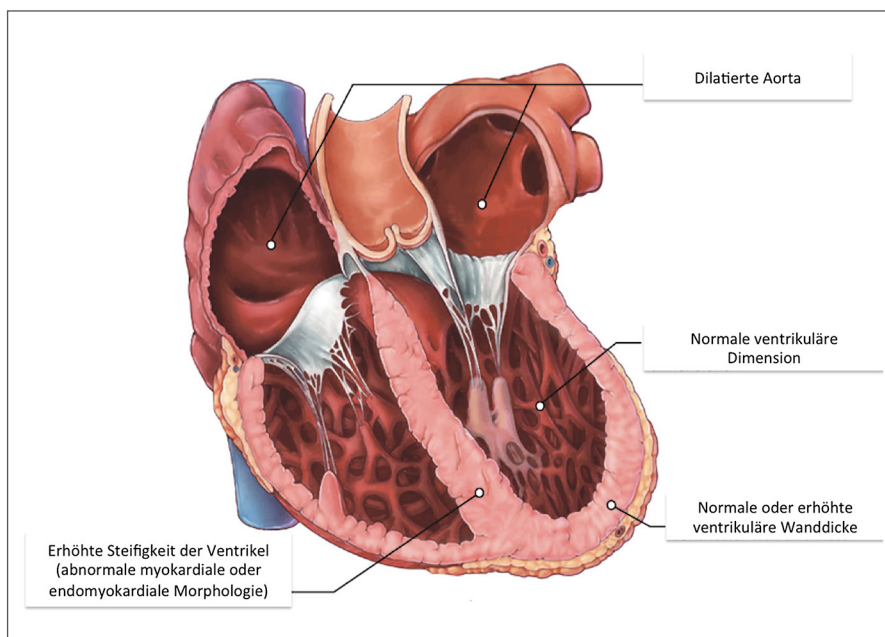


Abbildung 2: Charakteristische Veränderungen bei Herzinsuffizienz im Rahmen einer restriktiven Kardiomyopathie. Mod. nach [1]. © J. Auer.

Fibrotische Prozesse finden sich nach Radiatio, im Rahmen einer Sklerodermie oder Endomyokardfibrose und beim Hypereosinophile-Syndrom (Löffler-Endokarditis) sowie beim Karzinoïd-Syndrom und nach Serotonin- oder Ergotamin-Exposition.

Die RCM resultiert aus einer erhöhten Myokardsteifigkeit, die zu einer beeinträchtigten ventrikulären Füllung führt. Die Größe der Ventrikel und die systolische Funktion sind normalerweise bis zu späteren Krankheitsstadien normal oder nahezu normal. RCM kann einen oder beide Ventrikel betreffen und klinische Zeichen oder Symptome einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz verursachen. Arrhythmien und Leitungsstörungen sind häufig anzutreffen.

■ Anamnese und klinische Befunde

Patienten mit RCM stellen sich häufig in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, oft mit Zeichen einer kardialen Dekompensation (Jugularvenenstauung, Aszites, Ödem der unteren Extremitäten und Lungenödem) und einer limitierten Belastungstoleranz, vor. Das Neuauftreten von Vorhofflimmern kann gerade bei restriktiver Physiologie zu einer plötzlichen klinischen Verschlechterung beitragen.

Gelegentlich wird die RCM auch als Zufallsbefund diagnostiziert.

Bei Patienten mit normaler oder nahezu normaler systolischer Funktion und Zeichen einer diastolischen Dysfunktion mit einem restriktiven Füllungsmuster im Echokardiogramm sollte auch an eine RCM gedacht werden.

Bei Verdacht auf RCM ist es wichtig, nach extrakardialen Manifestationen wie einem Karpaltunnel-Syndrom (Amyloidose) oder bilateralen Hilusverbreiterungen (Sarkoidose) zu suchen [12]. Eine Hämochromatose kann sich mit der klassischen Bronzehaut, Zeichen einer Leberzirrhose, Arthralgien und Endokrinopathien wie Diabetes mellitus manifestieren.

■ Diagnostik

Die Echokardiographie ist die wichtigste diagnostische Maßnahme zur Identifizierung von Patienten mit RCM und kann eine RCM von Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Präsentation wie etwa einer konstriktiven Perikarditis abgrenzen.

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) spielt eine zunehmend wichtiger werdende Rolle in der Myokardbeurteilung und kann in vielen Fällen zur Präzisierung der Diagnose beitragen. Eine Endomyokardbiopsie (EMB) kann in selektierten Fällen die Diagnostik ergänzen. Die nuklearmedizinische Bildgebung spielt etwa in der Diagnostik der kardialen α TTR-Amyloi-

dose eine zentrale Rolle [13]. Die kardiale FDG-PET wird aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung zunehmend für die Diagnose und das Management der kardialen Sarkoidose eingesetzt.

Mutationsanalysen können hereditäre ATTR-Amyloidosen von Wildtyp-Amyloidosen abgrenzen, aber auch helfen, eine Hämochromatose (HFE C282Y und H63D) zu diagnostizieren.

■ Differenzialdiagnose

Einige der häufigsten Differentialdiagnosen sind die konstriktive Perikarditis, die hypertensive Herzerkrankung, die hypertrophe Kardiomyopathie und die akute oder chronische Perikarditis.

Die konstriktive Perikarditis ist die am häufigsten mit der RCM verwechselte Erkrankung. Ein 3. Herzton und ein erhöhtes BNP sind bei RCM weitaus häufiger als bei konstriktiver Perikarditis (die sich durch ein meist normales BNP bei fehlender myokardialer Grunderkrankung auszeichnet). Perikardverkalkungen im Röntgen und Perikardverdickung in der Schnittbilddiagnostik weisen auf eine konstriktive Perikarditis hin. Darüber hinaus besteht ein klarer Unterschied zwischen den beiden Erkrankungen im Vorhandensein einer „ventrikulären Interdependenz“. Eine ventrikuläre „Abhängigkeit“, die nur bei konstriktiver Perikarditis beobachtet wird, ist durch eine erhöhte Füllung nur eines der Ventrikel mit einer reziproken Verringerung der Füllung des anderen Ventrikels gekennzeichnet [14].

■ Therapie und Management

Die Prognose von Herzinsuffizienz bei RCM ist schlecht, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache der RCM [15]. Die Behandlung von RCM umfasst – sofern möglich – die Therapie der zugrunde liegenden Ursache und der Symptome der Herzinsuffizienz.

Der Krankheitsprozess bei den meisten Formen der RCM ist nicht oder nur eingeschränkt reversibel.

Eine Herzinsuffizienztherapie mit Verwendung von Diuretika ist der Hauptbe-

standteil der Behandlung. Es muss allerdings darauf geachtet werden, dass eine übermäßige Diurese vermieden wird, da Patienten mit RCM auf einen erhöhten Füllungsdruck angewiesen sind, um das Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten.

Betablocker werden vor allem zur Senkung der Ventrikelfrequenz bei tachykardem Vorhofflimmern verwendet. Immunsuppressive Mittel wie Kortikosteroide und steroidsparende immun-supprimierende Medikamente werden zur Behandlung der kardialen Sarkoidose eingesetzt. Bei ATTR-Amyloidose kann Tafamidis eingesetzt werden. Es handelt sich dabei um ein Benzoxazol-Derivat, das mit hoher Affinität und Selektivität an Transthyretin bindet, das Tetramer stabilisiert und die Monomerbildung, Fehlfaltung und Amyloidogenese verlangsamt. Bei der AL-Amyloidose ist die etablierte Behandlungsstrategie eine Chemotherapie, häufig kombiniert mit einer autologen Stammzelltransplantation.

Bei Hämochromatose ist die Therapie der Wahl der therapeutische Aderlass. Die Chelat-Therapie ist eine wirksame Alternative, wenn eine Phlebotomie nicht möglich ist, wie z. B. bei Patienten mit chronischer Anämie oder Malignität. Eine Behandlung mit Eisenchelaten kann die Prognose und das Überleben bei Patienten mit Eisenüberladung verbessern.

Beim Hypereosinophilie-Syndrom mit kardialer Beteiligung kann die Behandlung mit Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit Hydroxyurea, Interferon- α oder Imatinib im akuten Stadium der Erkrankung zu einer Verbesserung der LVEF und der Symptome führen.

Zur Behandlung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz kann bei selektierten Patienten die Herztransplantation oder der Einsatz linksventrikulärer Unterstützungssysteme zur Anwendung kommen.

■ Schlussfolgerung

Obwohl die RCM unter den Kardiomyopathien am wenigsten verbreitet ist, stellt sich die Mehrheit der Patienten mit HFpEF vor. Eine HFrEF findet sich

meist erst in einem späteren Stadium und kommt häufiger bei Amyloidose oder Hämochromatose vor. Unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie ist das Auftreten einer progredienten Herzinsuffizienzsymptomatik bei RCM ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome.

■ Interessenkonflikt

Herr Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer hat für die Verfassung des Artikels ein Honorar von der Firma Pfizer erhalten.

Literatur:

1. Seferovic PM, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 553–76.
2. Armanious MA, et al. Cardiovascular effects of radiation therapy. *Curr Probl Cancer* 2018; 42: 433–42.
3. Mughtar E, et al. Restrictive cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017; 121: 819–37.
4. Rapezzi C, et al. Restrictive cardiomyopathies. *Cardiologia* 1993; 38 (12 Suppl. 1): 283–8.
5. Kyriakou P, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 221.
6. Nunes H, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 428–41.
7. Loréal O, et al. Iron as a therapeutic target in HFE-related hemochromatosis: Usual and novel aspects. *Pharmaceuticals* 2018; 11: 131.
8. Gujjaosing DR, et al. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1001–12.
9. Sliwa K, et al. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation* 2005; 112: 3577–83.
10. Grimaldi A, et al. Tropical endomyocardial fibrosis: Natural history, challenges, and perspectives. *Circulation* 2016; 133: 2503–15.
11. Kaski JP, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 2008; 94: 1478–84.
12. Maurer MS, Ruberg FL. Early diagnosis of cardiac amyloidosis by carpal tunnel surgery: Is it all in the wrist? *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2051–3.
13. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 1128–39.
14. Garcia MJ. Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2061–76.
15. Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 214–20.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer
Abteilung für Innere Medizin I mit
Kardiologie und Intensivmedizin
A.ö. KH St. Josef Braunau
A-5280 Braunau, Ringstraße 60
5280 Braunau
E-Mail: johann.auer@khbr.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](#)