

# Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie – eine komplexe, heterogene Erkrankung

## Cardiomyopathie hypertrophique familiale – une maladie aussi complexe qu'hétérogène

Dagmar Keller<sup>a,b</sup>, André Linka<sup>a</sup>, Peter Buser<sup>a</sup>, Stefan Osswald<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kardiologische Klinik, Universitätsspital Basel

<sup>b</sup> Departement Klinisch-Biologische Wissenschaften DKBW, Universitätsspital Basel

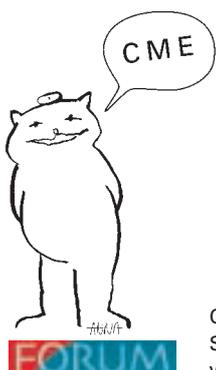
### Quintessenz

- Die familiäre hypertrophe Kardiomyopathie (FHC) manifestiert sich intra- und interfamiliär phänotypisch heterogen.
- Das Spektrum der klinischen Symptome ist breit und variiert zwischen Beschwerdefreiheit, Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod.
- Der plötzliche Herztod kann als Erstmanifestation der familiären hypertrophen Kardiomyopathie auftreten und zählt zu den häufigsten Ursachen von Todesfällen bei Leistungssportlern.
- Die Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod basiert primär auf Klinik und nicht invasiven Untersuchungen.
- Der Gentest zur Identifizierung von Hochrisiko-Mutationen ist ein weiterer Marker zur Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod und hilft bei der Beratung von betroffenen Familien.

### Quintessence

- *La cardiomyopathie hypertrophique familiale (CHF) se présente de manière phénotypiquement hétérogène, intra- et interfamiliale.*
- *Le spectre de ses symptômes cliniques est large et va de l'absence de symptômes à l'insuffisance cardiaque et à la mort cardiaque subite.*
- *La mort cardiaque subite peut se présenter comme première manifestation de la cardiomyopathie hypertrophique familiale et c'est une des causes de décès les plus fréquentes des sportifs de pointe.*
- *La stratification du risque de mort cardiaque subite se base d'abord sur la clinique et les examens non invasifs.*
- *Le test génétique de l'identification de mutations à haut risque est un autre marqueur de la stratification du risque de mort cardiaque subite et une aide dans le conseil aux familles concernées.*

Traduction Dr G.-A. Berger



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 98 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

#### Finanzielle Unterstützung:

Diese Arbeit wurde unterstützt durch Beiträge des Fördervereins für Kardiologie Basel, des AstraZeneca-Fonds Basel und des VFWAWF-Fonds des Universitätsspitals Basel.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 99 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Einleitung

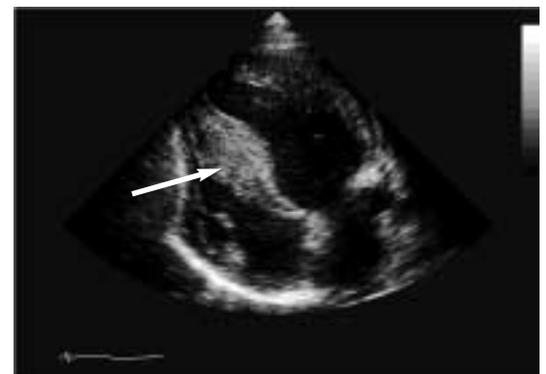
Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine Erkrankung des Myokards und wurde erstmals 1868 von A. Vulpian im Pitié-Salpêtrière-Spital in Paris beschrieben als «rétrécissement de l'orifice ventriculo-aortique» [1]. Gemäss der *World Health Organization* (WHO) ist die hypertrophe Kardiomyopathie definiert als links- und/oder rechtsventrikuläre Hypertrophie, die sich normalerweise asymmetrisch manifestiert und das interventrikuläre Septum involviert. Histologische Merkmale sind myozytäre Hypertrophie mit gestörter Architektur der zellulären Anordnung sowie Erhöhung des Bindegewebsanteiles mit interstitieller Fibrose. Arrhythmien und plötzlicher Herztod («sudden cardiac death», SCD) sind häufige klinische Manifestationen [2]. Die familiäre hypertrophe Kardiomyopathie (FHC) umfasst eine Gruppe der hypertrophen Kardiomyopathie mit nicht erklärbarer linksventrikulärer Hypertrophie in Abwesenheit einer anderen kardialen oder systemischen Erkrankung. Sie wird autosomal-dominant vererbt und hat eine Prävalenz von 1/200 [3]. Die FHC ist eine Erkrankung, die sich phänotypisch und klinisch sehr variabel präsentieren kann im Kontext einer ebenfalls grossen genetischen Heterogenität. Die typische Form der familiären hypertrophen Kardiomyopathie wird bedingt durch Mutationen in 12 Genen, welche alle Proteine des kardialen Sarkomers, der kontraktile Einheit der Herzmuskelzelle, kodieren. Die Variabilität des Phänotypes hängt nicht nur von der Mutation in einem dieser Hauptgene ab, sondern auch von der Komplexität des genetischen Status, dem Einfluss von Polymorphismen in modifizierenden Genen und Umwelteinflüssen. Gefürchtete Komplikationen der familiären hypertrophen Kardiomyopathie sind die Herzinsuffizienz, die bis zur Herztransplantation führen kann, sowie der «sudden cardiac death», der häufig bei jungen Patienten als Erstmanifestation auftritt.

## Heterogenität des Phänotypes

Typischerweise manifestiert sich die familiäre hypertrophe Kardiomyopathie in Abhängigkeit des mutierten Genes zwischen dem 15. und 60. Lebensjahr. Bei komplexem genetischen Hintergrund kann sich die familiäre hypertrophe Kardiomyopathie aber auch nach der Geburt in den ersten Lebensmonaten manifestieren. Aufgrund der Vererbung mit inkompletter Penetranz kann ein Träger eines genetischen Defektes den Phänotyp nie oder sehr spät im Leben ausbilden. Die Diagnose der familiären hypertrophen Kardiomyopathie wird wie die hypertrophe Kardiomyopathie durch die klinische Untersuchung, Familienanamnese, EKG und transthorakale Echokardiographie gestellt. Echokardiographisch wird die Diagnose erhärtet beim Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) von >13 mm Wandstärke in Abwesenheit einer bekannten Ursache für eine LVH wie z.B. einer arteriellen Hypertonie, einer Aortenstenose oder eines infiltrativen Prozesses wie Sarkoidose oder Amyloidose [4]. Die LVH präsentiert sich typischerweise asymmetrisch mit einem diffusen oder einem segmentalen, den subaortischen, midventrikulären oder apikalen Teil des interventrikulären Septums involvierenden Muster (Abb. 1 ). In Abhängigkeit des genetischen Hintergrundes präsentiert sich die familiäre hypertrophe Kardiomyopathie neben diesen klassischen Lokalisationen und Ausbreitungen auch atypisch, z.B. mit einer diffusen konzentrischen, die Hinterwand involvierende Hypertrophie oder als grenzwertige Hypertrophie. Wichtig in letzterem Fall ist die Unterscheidung vom Athletenherz, welches sich durch eine physiologische milde Hypertrophie auszeichnet. Die Unterscheidung in eine nicht obstruktive und obstruktive Form der Hypertrophie basiert auf der Absenz oder dem Vorliegen eines systolischen Druckgradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) unter Ruhe und/oder provozierenden Bedingungen wie z.B. einem Belastungstest.



A: Kontrolle.



B: FHC-Patient.

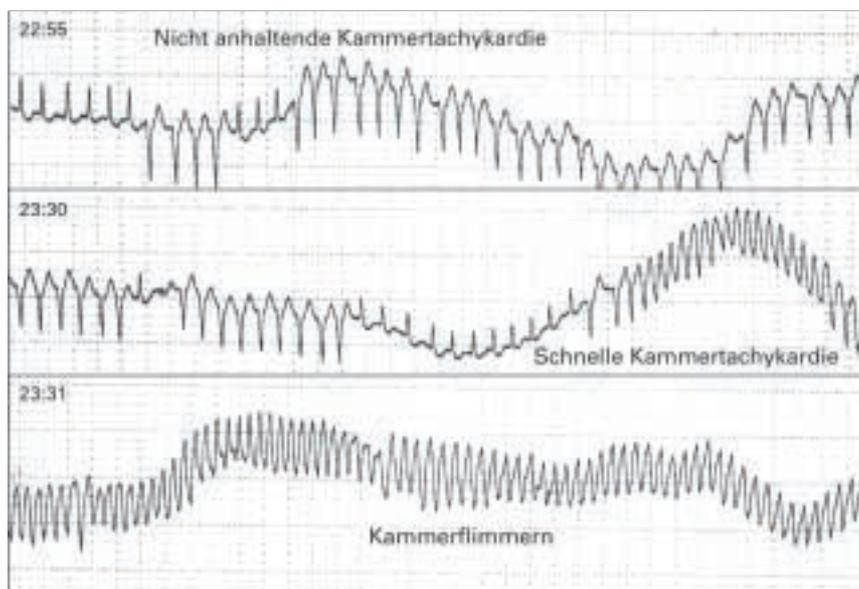
### Abbildungen 1A und B.

Echokardiographie bei familiärer hypertropher Kardiomyopathie. Die Abbildung B zeigt einen typischen echokardiographischen Befund einer FHC mit midventrikulär lokalisierter (Pfeil) asymmetrischer linksventrikulärer Hypertrophie im apikalen 4-Kammer-Schnitt. Im Vergleich dazu ein Normalbefund in Abbildung A.

## Heterogenität der Symptomatik und pathophysiologische Mechanismen

Die Symptomatik der FHC/HCM ist komplex und folgt nicht einem einheitlichen Verlauf [5]. Ein Patient kann lange asymptomatisch oder oligosymptomatisch sein, andererseits können sich Symptome der Herzinsuffizienz oder ein «sudden cardiac death» aber auch unerwartet früh manifestieren. Klinische Symptome wie Anstrengungsdyspnoe, typische oder atypische pektanginöse Beschwerden sowie Bewusstseinsverminderung beziehungsweise -verlust werden durch multiple pathophysiologische Mechanismen verursacht.

Die linksventrikuläre Relaxationsstörung ist der Hauptbefund der FHC/HCM und kann sich zur diastolischen Herzinsuffizienz entwickeln. Die LVOT-Obstruktion lokalisiert sich subaortal oder midventrikulär und hängt einerseits vom Kontraktilitätszustand des linken Ventrikels ab, andererseits von seinem Füllungszustand und vom peripheren Widerstand. Die subaortale Obstruktion kommt durch die systolische Vorwärtsbewegung (SAM, «systolic anterior movement») der Mitralklappe und midsystolischen Kontakt mit dem ventrikulären Septum zustande. Ein subaortaler Gradient von  $\geq 30$  mm Hg zusammen mit Erhöhung des intrakavitären Drucks gilt als prognostisch ungünstig und ist ein unabhängiger Prädiktor für die Krankheitsentwicklung bis zum FHC/HCM-assoziierten Tod [6, 7]. Die durch die Hypertrophie verursachte Distorsion des Mitralklappenapparates sowie morphologische Veränderungen an der Mitralklappe können in einer schwergradigen Mitralsuffizienz resultieren und zu den Symptomen der Herzinsuffizienz



**Abbildung 2.** Ventrikuläre Arrhythmien bei hypertropher Kardiomyopathie. Das Spektrum von ventrikulären Arrhythmien umfasst nicht anhaltende Kammertachykardien zwischen Phasen von Sinusrhythmus, schnellen Kammertachykardien und schliesslich Degeneration in Kammerflimmern mit nachfolgendem SCD.

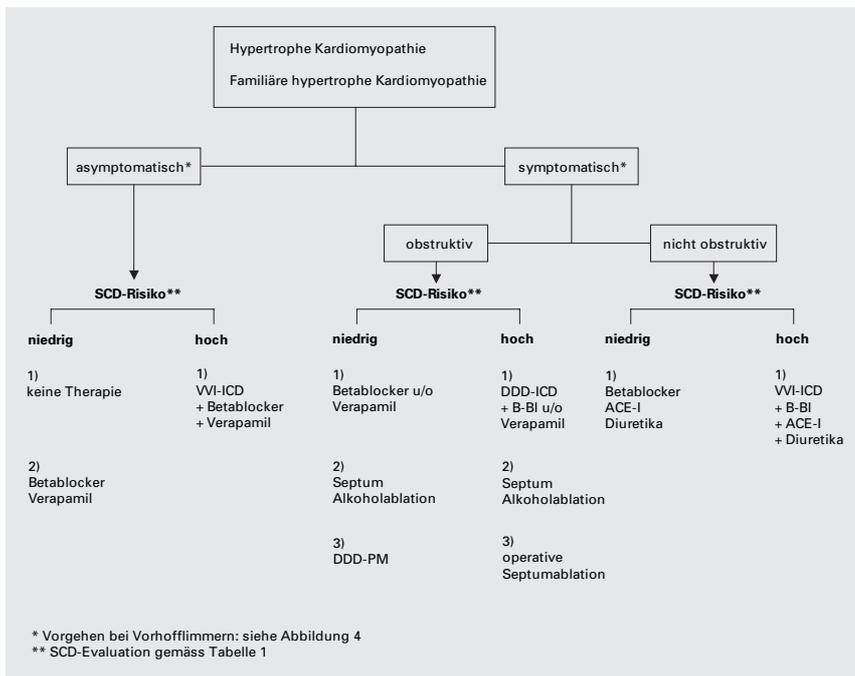
beitragen. Eine myokardiale Ischämie entsteht durch eine Dysbalance des Sauerstoffangebots und -bedarfs des hypertrophen Myokards auch ohne Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit. Vorhofflimmern erhöht die Morbidität durch thromboembolische Ereignisse und hämodynamisch schlecht tolerierte Frequenzerhöhung. Anhaltende ventrikuläre Tachykardien und Degeneration in Kammerflimmern führen zu Synkopen und dem «sudden cardiac death» (Abb. 2 [6]).

## Management der familiären hypertrophen Kardiomyopathie

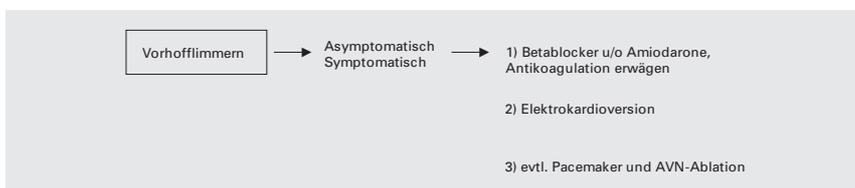
Die Behandlung der FHC/HCM umfasst einen medikamentösen, einen invasiven und chirurgischen sowie einen elektrischen Ansatz [8–10]. Betablocker sind negativ inotrop wirkende Substanzen und werden bei Patienten mit oder ohne LVOT-Obstruktion eingesetzt, sind jedoch bevorzugt bei symptomatischen Patienten mit LVOT-Gradienten unter Belastung. Standarddosierungen von Propranolol oder kardioselektiven Betablockern wie z.B. Metoprolol oder Atenolol können durch Limitierung des latent auftretenden Ausflusstraktgradienten unter Belastung zur Verbesserung der Symptomatik und Leistungsfähigkeit beitragen. Durch Senkung der Herzfrequenz wird konsequenterweise eine Verlängerung der Diastole und Verbesserung der passiven Füllung des linken Ventrikels erreicht, was zur Verbesserung der Dyspnoe-Symptome und Leistungsintoleranz führt. Betablocker reduzieren die linksventrikuläre Kontraktilität und den myokardialen Sauerstoffbedarf und verbessern somit den Sauerstoff-Mismatch des hypertrophen Ventrikels. Verapamil, ein Kalziumantagonist mit negativ inotropen Eigenschaften, wird bei nicht obstruktiven und obstruktiven Formen eingesetzt. Verapamil kann sich jedoch hämodynamisch negativ auswirken bei Patienten mit bereits schwerwiegender limitierender Symptomatik aufgrund des vasodilatatorischen Effektes mit Zunahme der LVOT-Obstruktion, Lungenödem und kardiogenem Schock. Deshalb sollte Verapamil nur bei Patienten ohne limitierenden Symptomen eingesetzt werden. Das Endstadium der FHC/HCM mit Herzinsuffizienz verlangt eine angepasste Therapie mit ACE-Antagonisten oder Angiotensinogen-II-Rezeptor-Antagonisten unter Berücksichtigung der LVOT-Obstruktion, Diuretika und Spironolacton. Als «ultima ratio» steht die Herztransplantation zur Option [11].

Interventionell stehen die septale Myektomie und die septale Alkoholablation zur Verbesserung oder Reduktion des systolischen Gradienten bei schwerer LVOT-Obstruktion zur Verfügung. Bei letzterer Methode wird ein septaler Infarkt kontrolliert induziert mit nachfolgender Reduktion des Gradienten [8, 12].

Zwei-Kammer-(DDD-)Pacing erlaubt in gewissen Situationen eine substantielle Reduktion des LVOT-Gradienten und eine aggressivere medikamentöse Behandlung unter Bradykardieschutz [13]. Patienten mit einem LVOT-Gradienten und einem hohen SCD-Risiko profitieren von den DDD-Schrittmachereigenschaften eines implantierbaren Kardioverters/Defibrillators (ICD). Die Abbildungen 3 und 4  fassen das mögliche therapeutische Vorgehen bei FHC/HCM zusammen (adaptiert, gemäss [8-10]).



**Abbildung 3.** Klinische Präsentation und Vorschlag für das Management der FHC/HCM. Abkürzungen: SCD, «sudden cardiac death»; ICD, implantierbarer Cardioverter/Defibrillator; B-BI, Betablocker; ACE-I, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; DDD, Zwei-Kammer; VVI, ventrikulärer Ein-Kammer; PM, Pacemaker.



**Abbildung 4.** Mögliches Vorgehen bei FHC/HCM-Patienten mit Vorhofflimmern. Abkürzung: AVN, «atrio-ventricular node».

**Tabelle 1. SCD-Risikofaktoren in FHC/HCM-Patienten (modifiziert nach [9, 10]).**

Hauptrisikofaktoren für SCD in FHC/HCM	Mögliche individuelle Risikofaktoren
Herzstillstand, Kammerflimmern	Hauptrisiko bei FHC: Hochrisiko-Genmutation
Spontane anhaltende Kammertachykardien	Vorhofflimmern
Vorzeitiger SCD in Familienanamnese	Myokardiale Ischämie
Nicht erklärbare Synkopen	Obstruktion im LVOT
LV-Wanddicke $\geq 30$ mm	Intensive kompetitive körperliche Belastung
Abnormales BD-Verhalten unter Belastung	
Nicht anhaltende Kammertachykardien (Holter)	

**Risikostratifizierung für «sudden cardiac death»**

Der «sudden cardiac death» (SCD) ist die am meisten gefürchtete und gleichzeitig am schwierigsten abzuschätzende Komplikation der FHC/HCM. Leider ist der SCD häufig die erste, ohne Vorankündigung auftretende Manifestation, vor allem bei jungen, asymptomatischen Patienten. Es gibt jedoch keine Altersgrenze für den SCD. Der «sudden cardiac death» wird oft durch starke körperliche Anstrengung getriggert, womit die FHC/HCM zur häufigsten Ursache eines SCD bei kompetitiven Athleten wird [14]. Der «sudden cardiac death» kann aber auch bei leichter Aktivität oder bei bradykarden Zuständen während des Schlafs auftreten. Hauptbestrebung ist es, Personen mit einem hohen SCD-Risiko zu identifizieren und sie einer prophylaktischen ICD-Implantation zuzuführen. Trotz möglicher Identifizierung von Hochrisiko-Patienten aufgrund nicht invasiver klinischer Marker bleibt die genaue Risikostratifizierung bei der grossen Heterogenität der Präsentation und Expression dieser Kardiomyopathie weiterhin eine Herausforderung. Im Jahr 2003 publizierten *ACC/ESC Expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy* [9, 10] wurden SCD-Risikofaktoren zur Identifizierung von Hochrisiko-Individuen publiziert (Tab. 1 ). Das höchste SCD-Risiko ist assoziiert mit folgenden Hauptrisikofaktoren:

- Herzstillstand/Kammerflimmern,
- Familienanamnese eines vorzeitigen «sudden cardiac death» (im Alter <50 Jahre),
- nicht erklärbare Synkopen in jungen Patienten, bei Anstrengung oder wenn wiederholt auftretend,
- nicht anhaltende Kammertachykardien im Holter-EKG, spontane anhaltende Kammertachykardien,
- abnormales Blutdruckverhalten im Belastungstest mit Blutdruckabfall oder nicht adäquatem Anstieg,
- eine LV-Wanddicke von  $\geq 30$  mm, und
- Identifikation einer Hochrisiko-Genmutation.

Die auf jährlicher Basis erfolgenden klinischen Untersuchungen zur Risikostratifizierung sollten neben persönlicher und Familienanamnese eine transthorakale Echokardiographie, ein Holter-EKG und einen Belastungstest beinhalten. Das Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren führt zur individuellen Diskussion der Implantation eines ICD. Die Diskussion, inwieweit das Ausmass der Hypertrophie alleine ohne weitere Risikofaktoren die Intervention rechtfertigt, bleibt vorerst noch offen [15].

## Genetischer Test zur Risikostratifizierung

Der Einblick in die genetischen Grundlagen der familiären hypertrophen Kardiomyopathie erlaubt es, einen weiteren Test zur Risikostratifizierung von Hochrisiko-Patienten für einen «sudden cardiac death» zu definieren: die genetische Analyse der in der familiären hypertrophen Kardiomyopathie involvierten Gene und die Identifizierung von sogenannten Hochrisiko-Mutationen. 1989 wurde der erste, mit der familiären hypertrophen Kardiomyopathie assoziierte Locus *CMH1* auf dem Chromosom 14q11–q12 bekannt [16]. Ein Jahr später wurde das erste Gen, *MYH7*, identifiziert, welches für die  $\beta$ -Myosin-schwere-Kette ( $\beta$ -MyHC) kodiert [17]. Die genetische Heterogenität der familiären hypertrophen Kardiomyopathie wurde bereits 1992 erkannt [18], und bis heute wurden Mutationen in 12 Genen identifiziert, die alle zu einer puren Form der familiären hypertrophen Kardiomyopathie führen. Diese Gene sind für die Bildung der einzelnen Komponenten des Sarkomeres, des kontraktiven Apparates des Kardiomyozyten, verantwortlich.

Aufgrund von Genotyp-Phänotyp-Korrelationsstudien in grossen nicht verwandten Familien konnten Mutationen identifiziert werden, die mit einem hohen SCD-Risiko verbunden sind. Solche Mutationen finden sich hauptsächlich im *MYH7*-Gen [19, 20], einzelne Hochrisiko-Mutationen wurden auch in anderen Genen wie *TNNI3*, *TNNT2* und *TPM1*, kodierend für die sarkomerischen Proteine Troponin I, T und  $\alpha$ -Tropomyosin, identifiziert. Andere Mutationen in diesen oder weiteren sarkomerischen Genen können auch mit einer guten Prognose assoziiert sein. Die aus Genmutationen resultierenden FHC-Phänotypen zeigen eine breite inter- und sogar intrafamiliäre Heterogenität, die nicht nur von der Genmutation in einem der Hauptgene abhängt, sondern beeinflusst wird durch weitere Faktoren, wie die Komplexität des Genotyps und den Einfluss von modifizierenden Genen sowie Umweltfaktoren [21].

Über die Komplexität der Genetik der familiären hypertrophen Kardiomyopathie, die Bedeutung und Prognose von Genmutationen und die molekularen Mechanismen, die zur FHC führen, informiert Sie der Beitrag «Forschung.ch» in dieser Ausgabe.

### Literatur

- Vulpian A. Contribution à l'étude des rétrécissements de l'orifice ventriculo-aortique. Arch Physiol 1868;3:220–2.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maish B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841–2.
- 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. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation 1995;92:785–9.
- Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. J Am Coll Cardiol 1995;26:1699–1708.
- Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. J Am Coll Cardiol 2003;42:882–8.
- Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003;348:295–303.
- Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. J Am Coll Cardiol 2003;41:987–93.
- Hess OM, Sigwart U. New treatment strategies for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alcohol ablation of the septum: the new gold standard? J Am Coll Cardiol 2004;44:2054–5.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2003;42:1687–713.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2003;24:1965–91.
- Shirani J, Maron BJ, Cannon RO 3rd, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. Am J Cardiol 1993;72:434–40.
- Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U, Dellmann A, Heggelmann J, Strunk-Mueller C, et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Eur Heart J 1999;20:1342–54.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001;344:873–80.
- Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. JAMA 1996;276:199–204.
- Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2001;357:420–4.
- Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, Solomon SD, Holcombe RF, Dickie S, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. N Engl J Med 1989;321:1372–8.
- Geisterfer-Lozrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. Cell 1990;62:999–1006.
- Schwartz K. Familial Hypertrophic Cardiomyopathy: Nonsense Versus Missense Mutations. Circulation 1995;91:2865–7.
- Marian AJ, Roberts R. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: genetic markers for sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:88–99.
- Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. Cell 2001;104:557–67.
- Keller DI, Carrier L, Schwartz K. Genetics of familial hypertrophic cardiomyopathies and arrhythmias. Swiss Medical Weekly 2002;132:401–407.