

Akuter inferiorer STEMI bei glattwandigen Koronararterien

Zusammenhang mit einem Gitelman-Syndrom?

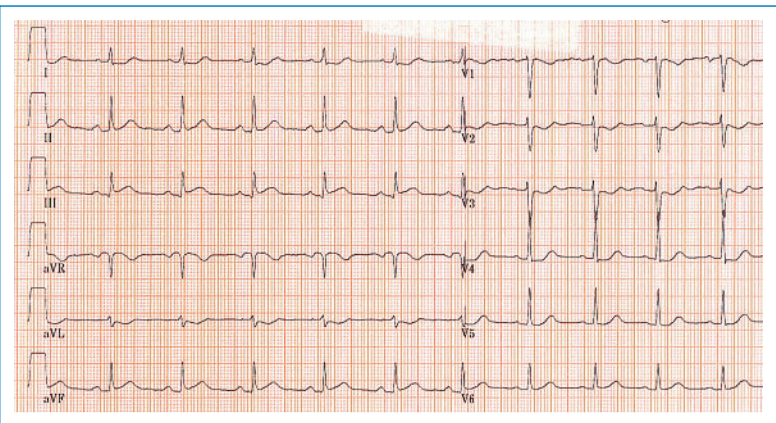
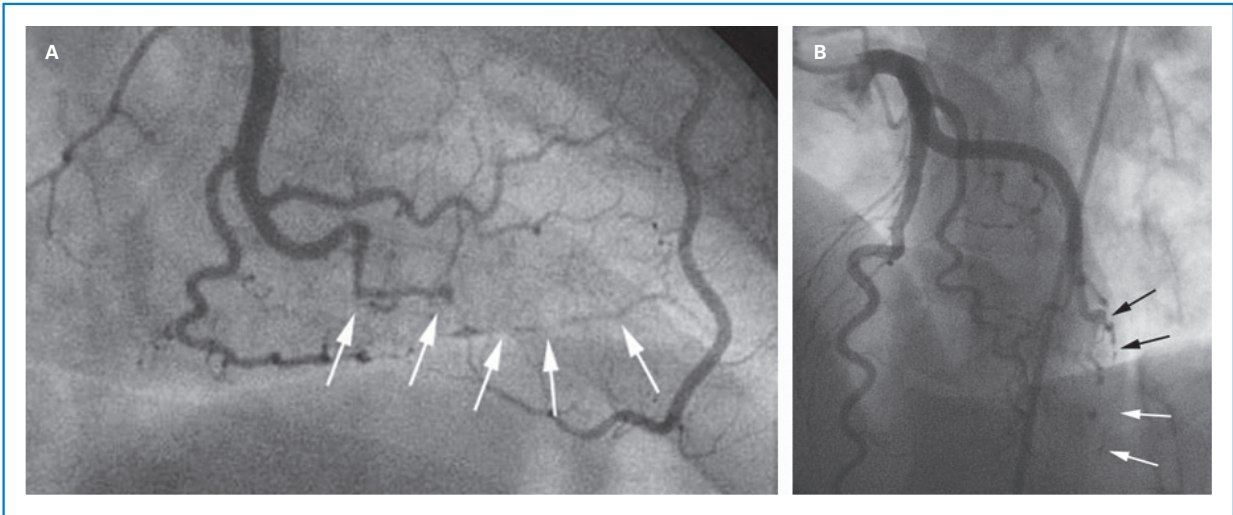
Christian Weinmann^a, Franz R. Eberli^b, Patrice M. Ambühl^c, Thomas Herren^a

^a Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren, ^b Kardiologie, Stadtspital Triemli, Zürich, ^c Stadtspital Waid, Zürich

Fallbeschreibung

Eine 44-jährige, aus der Türkei stammende Patientin stellte sich mit seit zirka vier Stunden bestehenden retrosternalen brennenden, in den Hals und in den linken Arm ausstrahlenden Thoraxschmerzen, begleitet von Nausea, auf der Notfallstation vor. An kardiovaskulären Risikofaktoren bestanden ein Nikotinabusus (10 pack years) und eine positive Familienanamnese. Das Gesamtcholesterin war 5,0 mmol/l (Norm <5,0) und

das LDL-Cholesterin 3,0 mmol/l (Norm <2,6). Aufgrund ähnlicher Beschwerden war ein halbes Jahr zuvor eine Myokard-Perfusions-Szintigraphie durchgeführt worden. Dabei fanden sich keine Hinweise für eine Ischämie oder Narben; die damaligen Thoraxschmerzen wurden deshalb als muskuloskeletal interpretiert. Die Patientin nahm ausser gelegentlichen Analgetika keine Medikamente zu sich.

Bei Eintritt war die Patientin kardiopulmonal kompensiert und in gutem Allgemeinzustand, der BD betrug 140/66 mm Hg (im Verlauf tiefnormale Werte), der Puls 64/min, der BMI war 34 kg/m². Im Ruhe-EKG zeigten sich inferiore ST-Hebungen von 1 mm sowie deszendierende Senkungen der ST-Strecke in I und aVL sowie V2 und V3 (Abb. 1 ). Die frequenzkorrigierte QTc-Zeit (Bazett-Formel) betrug 456 ms (Norm <450 ms bei Männern, <470 ms bei Frauen). Zusammen mit den erhöhten Konzentrationen des Troponins I (1,04 µg/l, Norm <0,04) und später der CK (maximal 644 U/l, Norm <170) wurde die Diagnose eines akuten inferioren ST-Hebungs-Myokardinfarkts (STEMI) gestellt und die Patientin zur perkutanen koronaren Intervention ins Zentrumsspital überwiesen. Als Ursache des STEMI zeigte sich ein Verschluss des distalen zweiten Posterolateralastes bei sonst unauffälligen und glattwandigen Koronararterien (Abb. 2 ). Differentialdiagnostisch wurde in erster Linie ein embolischer Verschluss in Erwägung gezogen. Weil es sich um ein kleines Gefäss handelte und die angiographisch bestimmte linksventri-

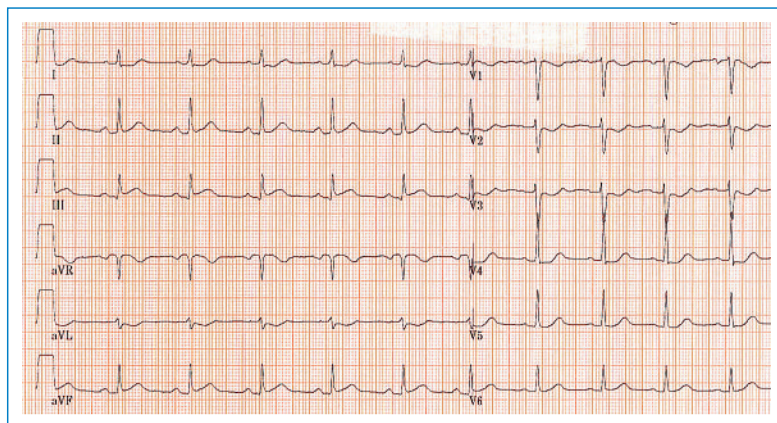


Abbildung 1
12-Ableitungs-EKG mit Zeichen des akuten inferioren ST-Hebungs-Myokardinfarkts. ST-Hebung in II, III und aVF, ST-Senkung in I, aVL und V2–3.

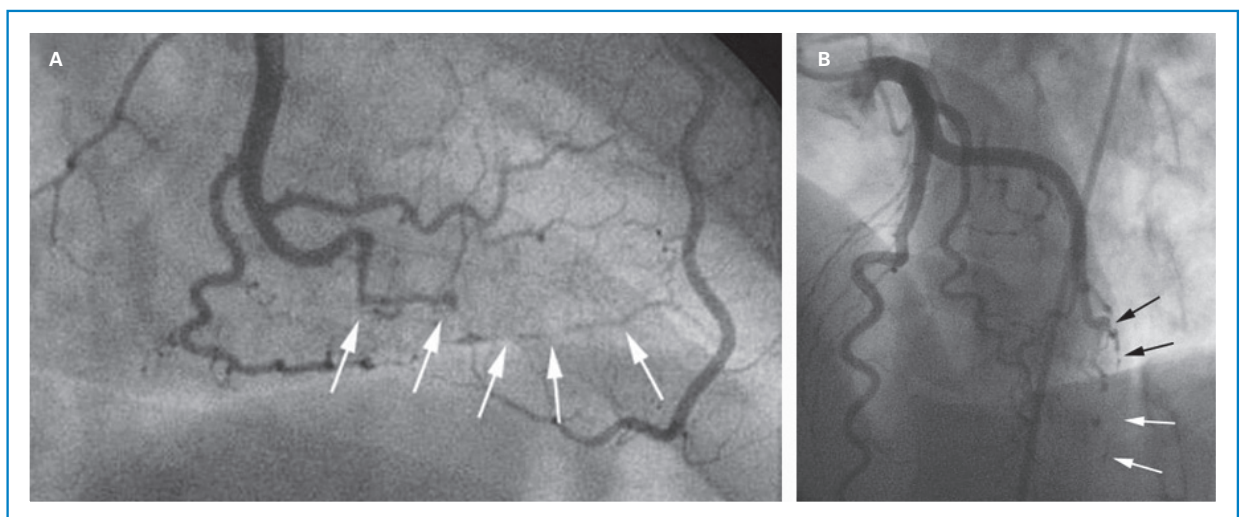


Abbildung 2
Aufnahmen anlässlich der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung. Gezeigt ist ein teilweise rekanalisierter Verschluss des distalen zweiten Posterolateralastes der A. circumflexa (A und B, Pfeile). Die übrigen dargestellten Abschnitte der Koronararterien sind glattwandig und nicht stenosiert.

kuläre Funktion (Auswurfraction 77%) erhalten war, wurde auf eine Dilatation verzichtet. Die therapeutische intravenöse Antikoagulation wurde nach Mobilisation der Patientin sistiert und die medikamentöse Behandlung mit Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmer, Betablocker sowie Statin fortgeführt. Eine Gerinnungsabklärung (inklusive Ausschlusses einer Prothrombin- oder Faktor-V-Mutation, fehlenden Nachweises von Antiphospholipid-Antikörpern, Ausschlusses eines Antithrombin-III-, Protein-C- oder S-Mangels, Nachweises normaler Homocysteinkonzentration) fiel unauffällig aus. Ein normaler Titer für antinukleäre Antikörper schloss einen systemischen Lupus erythematoses praktisch aus. Die Darstellung der linksseitigen Herzklappen mittels transösophagealer Echokardiographie war normal, und im Bereich des linken Ventrikels und der Aorta ascendens zeigten sich keine muralen Thromben. Ein Vorhofseptumaneurysma und/oder ein offenes Foramen ovale respektive ein Vorhofseptumdefekt bestanden nicht. Auf dem Monitor der Intensivstation waren ausschliesslich ein Sinusrhythmus und keine Episoden von Vorhofflimmern registriert. Klinisch bestanden keine Hinweise auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, und Strömungsgeräusche über den Karotiden waren nicht vorhanden.

Im Eintrittslabor fiel eine Hypokaliämie von 2,6 mmol/l (Norm 3,4–4,5) auf, welche sich trotz Substitution mit KCl-Dragees noch akzentuierte (2,1 mmol/l). Eine diffe-

renziertere Elektrolytbestimmung im Serum und Urin ergab zusätzlich eine Hypomagnesiämie (0,53 mmol/l, Norm 0,7–1,1) und Hypokalziurie (0,07 mmol/mmol Kreatinin, Norm 0,1–0,5). Diese Elektrolytkonstellation führte zusammen mit dem Befund einer chronischen metabolischen Alkalose in der arteriellen Blutgasanalyse (pH 7,47 [Norm 7,35–7,45], HCO₃⁻ 34 mmol/l [Norm 22–31], pCO₂ 6,21 kPa [Norm 4,3–6,0], pO₂ 7,28 kPa [Norm 11,1–14,4]) und eher hypotonen Blutdruckwerten zur Verdachtsdiagnose eines Gitelman-Syndroms. Eine entsprechende Therapie mit Kalium- und Magnesiumsubstitution, niedrigdosiertem ACE-Hemmer und Spironolacton wurde eingeleitet.

Der weitere Verlauf gestaltete sich problemlos, und die Patientin konnte nach siebentägigem Spitalaufenthalt nach Hause entlassen werden. Anlässlich einer Nachkontrolle sechs Monate später zeigten sich trotz Therapie eine persistierende Hypokaliämie (3,1 mmol/l) und Hypomagnesiämie (0,5 mmol/l).

Kommentar

Das Gitelman-Syndrom ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die mit Salzverlust, konsekutiver Hypotonie, Hypokaliämie sowie metabolischer Alkalose einhergeht und mit Hypomagnesiämie und Hypokalziurie assoziiert ist. Sie manifestiert sich in der Regel im frühen Erwachsenenalter [1]. Die Prävalenz homozygoter Merkmalsträger wird auf 1:40 000 geschätzt, für heterozygote Kaukasier beträgt sie 1%. Ursache des Syndroms sind Mutationen im SLC12A3-Gen (Solute Carrier Family 12 Member 3 auf Chromosom 16), das für den Thiazid-sensitiven NaCl-Cotransporter (NCC) kodiert [1]. Die fehlende Rückresorption von NaCl im distalen Tubulus contortus als Folge einer *loss of function*-Mutation im NCC-Gen erklärt die meisten renalen Zeichen des Gitelman-Syndroms. Letzteres wurde erstmals 1966 von Hillel J. Gitelman beschrieben und hat klinische Ähnlichkeit mit dem Bartter-Syndrom; ausserdem sind viele Varianten («Gitelman-like») bekannt. Differentialdiagnostisch kommen Zustände mit aktiviertem Renin-Angiotensin-System in Frage, z.B. Volumendepletion oder Herzinsuffizienz sowie insbesondere die Therapie mit (Thiazid-)Diuretika. Obschon Patienten mit Gitelman-Syndrom hohe Angiotensin-II- und Aldosteron-Konzentrationen im Blut aufweisen, ist ihr Blutdruck normal mit tiefen peripheren Widerständen. Eine Mikroalbuminurie, welche mit kardiovaskulären Ereignissen korreliert ist, fehlt. Diese scheinbar paradoxen Befunde sind u.a. erklärt durch eine gestörte Signaltransduktion durch Angiotensin II [2]. Auch ist bei diesen Patienten die endotheliale Stickoxid-Synthase schon in Ruhe hochreguliert; über belastungsabhängige mikrovaskuläre Funktionsstörungen mit inadäquatem Anstieg des myokardialen Blutflusses wurde berichtet [3].


Vom angiographischen Befund her war der STEMI der Patientin am ehesten Folge eines embolischen Verschlusses einer sonst nicht alterierten Koronararterie (Tab. 1 ) . Echokardiographisch wurde aber keine Emboliequelle gefunden. Mittels Angiographie kann

Tabelle 1. Differentialdiagnose des nicht-atheromatös bedingten akuten Myokardinfarkts (MINCA: myocardial infarction with normal coronary arteries)*.

Embolisch
Infektiöse oder marantische linksseitige Endokarditis, Libman-Sacks
Thrombotische Auflagerungen auf einer prothetischen Klappe
Murale linksventrikuläre Thromben, Tumorembolien
Gekreuzt bei ASD, PFO oder grosser pulmonaler arteriovenöser Fistel
Gerinnungsstörungen [10]
Dissektion
Spontan (Schwangerschaft, Wochenbett, Marfan) oder traumatisch
Funktionelle Obstruktion der Koronararterien
Koronarspasmen (Kokainkonsum → Gerinnungsaktivierung)
Entzündung der Koronararterienwand
Vaskulitis [11], sekundär bei Myokarditis
Relative Ischämie [12]
Hypotonie, z.B. bei Hypovolämie oder i.R. einer Sepsis/SIRS
Anämie, CO-Intoxikation
Rhythmusstörungen (z.B. tachykardes Vorhofflimmern)
Linksherzhypertrophie, hypertensive Krise
Pulmonalarterielle Hypertonie (rechtsventrikuläre Ischämie)
Kongenitale Anomalien
Abgang einer Koronararterie aus der Pulmonalarterie
Abgang einer Koronararterie aus dem falschen Sinus Valsalvae; Kompression zwischen Truncus pulmonalis und Aorta

* Eine *in-situ*-Thrombose in einer Koronararterie ist selbst bei angiographisch normal aussehenden Koronararterien nicht auszuschliessen (siehe Text).
ASD = Vorhofseptumdefekt, PFO = offenes Foramen ovale,
SIRS = systemic inflammatory response syndrome.

eine zugrunde liegende koronare Herzkrankheit nicht sicher ausgeschlossen werden: Koronararterien können kompensatorisch als Folge der Arteriosklerose dilatieren (*positive remodeling*), so dass der Lumendurchmesser am Anfang der Erkrankung noch normal bleibt [4]. Eine sensitivere Untersuchung diesbezüglich ist der intravaskuläre Ultraschall, welcher bei der Patientin, die einige kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwies, nicht durchgeführt wurde. Bei 1–12% aller Patienten mit akutem Myokardinfarkt finden sich angiographisch «normale» Koronararterien (MINCA) [5]. Endotheliale Funktionsstörungen scheinen pathogenetisch eine wichtige Rolle zu spielen [6].

Einen möglichen Zusammenhang zwischen dem akuten Myokardinfarkt und der Hypokaliämie respektive Hypomagnesiämie suggerieren epidemiologische, tierexperimentelle, *in-vitro*- und *in-vivo*-Daten, welche einen prothrombotischen Effekt und eine Endotheldysfunktion im Rahmen beider Elektrolytstörungen aufzeigen. Die Substitution beider Elektrolyte verbessert die Vasodilatation und hemmt die Thrombozytenaggregation [7, 8]. Letztlich bleibt aber die exakte Pathogenese des inferioren STEMI bei der Patientin unklar. Möglich ist ein lokaler Koronarspasmus im Rahmen der Elektrolytstörung mit konsekutiver Thrombusbildung. Es fehlt die Evidenz von Interventionsstudien, ob die empfohlenen Elektrolytkorrekturen beim Gitelman-Syndrom den natürlichen Verlauf der Gefässerkrankung beeinflussen. Im Allgemeinen haben Patienten mit MINCA eine recht gute Prognose [5]. Die erwähnten Elektrolytkorrekturen sind auch in Bezug auf die Korrektur der verlängerten QT-Zeit und als Arrhythmieprophylaxe sinnvoll [9], und Medikamente, welche die QT-Zeit zusätzlich verlängern (www.qtdrugs.org), sollten vermieden werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Thomas Herren
 Klinischer Dozent Universität Zürich
 FMH Innere Medizin und Kardiologie
 Medizinische Klinik
 Spital Limmattal
 CH-8952 Schlieren
thomas.herren@spital-limmattal.ch

Literatur

- 1 Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:22.
- 2 Calo LA, Davis PA, Palatini P, Semplicini A, Pessina AC. Urinary albumin excretion, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: study in Bartter's/Gitelman's syndromes and relevance for hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007;21:904–6.
- 3 Scognamiglio R, Calo LA, Negut C, Coccato M, Mormino P, Pessina AC. Myocardial perfusion defects in Bartter and Gitelman syndromes. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:888–95.
- 4 Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletts GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371–5.
- 5 Ammann P, Marschall S, Kraus M, Schmid L, Angehrn W, Krapf R et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Chest.* 2000;117:333–8.
- 6 Sztajzel J, Mach F, Righetti A. Role of the vascular endothelium in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction with normal coronary arteries. *Postgrad Med J.* 2000;76:16–21.
- 7 Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:155–61.
- 8 Ravn HB, Vissinger H, Kristensen SD, Wennmalm A, Thygesen K, Husted SE. Magnesium inhibits platelet activity – an infusion study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 1996;75:939–44.
- 9 Bettinelli A, Tosoletto C, Colussi G, Tommasini G, Edefonti A, Bianchetti MG. Electrocardiogram with prolonged QT interval in Gitelman disease. *Kidney Int.* 2002;62:580–4.
- 10 Chan MY, Andreotti F, Becker RC. Hypercoagulable states in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;118:2286–97.
- 11 Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997;337:1512–23.
- 12 Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med.* 2005;142:786–91.