

Arrhythmogene Kardiomyopathie

Eine seltene Ursache von Synkopen

Jérémy Pantone^a; Eleana Toffolon^b; Florian Rey^c^a Médecine interne générale, Medbase Neuchâtel la Côte; ^b Gériatrie aigüe et réhabilitation, Réseau Hospitalier Neuchâtelois – La Chaux-de-Fond;^c Cardiologie ambulatoire Medbase Neuchâtel La Côte

Kontext

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), auch bekannt als arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie, ist eine genetisch bedingte Myokarderkrankung, die vor allem die rechte Herzkammer betrifft. Als erste Ursache gilt die Beeinträchtigung der desmosomalen Funktion der Kardiomyozyten, die sich ab einer bestimmten mechanischen Belastung voneinander lösen und die Apoptose einleiten. Dies führt zu einem fibroadipösen Ersatz von Myokardgewebe, der häufig mit lokalen Entzündungsphänomenen einhergeht, welche zum Fortschreiten der Krankheit beitragen können [1]. Die strukturellen Veränderungen lösen eine elektrische Instabilität des Ventrikels aus, die sich relativ früh im Leben in Form maligner Arrhythmien äussern kann. Im Laufe der Zeit führen die Verarmung an Kardiomyozyten und der damit einhergehende fibroadipöse Ersatz von Gewebe zu einer regionalen und später globalen rechtsventrikulären Dysfunktion, die sich schliesslich zu einer Herzinsuffizienz entwickelt. Die relativ seltene und wenig bekannte ARVC betrifft 1/2000 bis 1/5000 Menschen und ist eine wichtige Ursache für plötzlichen Herztod in der Allgemeinbevölkerung und in noch stärkerem Masse bei Sportlern [2]. Eine plötzliche oder belastungsbedingte Synkope kann die erste Manifestation dieser Erkrankung sein, die, wenn sie nicht schnell diagnostiziert und behandelt wird, sowohl für die betroffene Person als auch für nahe Verwandte schwere Folgen haben kann.

Kommentar

Die ARVC gehört zu den arrhythmogenen Kardiomyopathien, die eine Reihe primärer Myokarderkrankungen umfassen, die nicht durch eine hypertensive, valvuläre oder ischämische Ursache erklärt werden können [3]. Bei der ARVC führt die genetische Mutation eines desmosomalen Proteins zunächst zu fokalen strukturellen Veränderungen, die sich dann am rechten Ventrikel ausbreiten. Der arrhythmogene Mechanismus scheint in den frühen Stadien der Krankheit mit einer inhomogenen Veränderung der Natriumkanalexpression in den Disci intercalares des Myokards und später mit Makroreentry-Herden verbunden zu sein [4]. Die am meisten gefürchtete Komplikation ist der plötzliche Herztod. Zahlreiche Veränderungen an mehreren Genen, die für desmosomale Proteine kodieren, können eine ARVC mit unterschiedlicher Penetranz und Expressivität induzieren [5, 6]. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle erfolgt die Vererbung autosomal-dominant. Die häufigste Mutation, die eine ARVC verursacht, betrifft das Plakophilin-2 [1].

Anamnese

Ein 18-jähriger Patient wird uns zur Abklärung einer Belastungssynkope überwiesen. Es handelt sich um einen semiprofessionellen Fuss-

baller angolanischer Abstammung mit ansonsten ausgezeichnetem Gesundheitszustand. Während des regelmässigen Trainings verspürte er plötzlich einen typischen kompressiven, retrosternalen Schmerz, der einige Sekunden anhielt und mit einem Schwindelgefühl einherging, woraufhin er laut Zeugen für etwa zehn Sekunden das Bewusstsein verlor und sich spontan erholte. In der Vergangenheit hat er weder jemals eine Synkope erlitten noch kardiovaskuläre Symptome gezeigt, vielmehr zeichnet er sich in seinem Team durch bemerkenswerte körperliche Fähigkeiten aus.

Die Familienanamnese weist auf den plötzlichen Herztod des Vaters im Alter von 35 Jahren hin, bei dem die Autopsie «ein Problem mit der rechten Herzhälfte» ergeben haben soll.

Kommentar

Die positive Familienanamnese, die auf eine unbestimmte Rechtsherzerkrankung hinweist, legt in Verbindung mit der Belastungssynkope eine strukturelle und/oder rhythmusbedingte kardiale Ursache nahe [1, 2].

Klinische Untersuchung und Ergebnisse

Die klinische Untersuchung zeigt einen Patienten in gutem Allgemeinzustand, der bradycard (54 bpm) und normotensiv ist. Bei der

Case Report

Auskultation ist eine deutliche Spaltung des zweiten Herztons über dem zweiten Interkostalraum links wahrnehmbar. Es liegen keine Anzeichen für eine Herzinsuffizienz vor.

Das EKG (Abb. 1a) zeigt eine Sinusbradykardie und diffuse Repolarisationsstörungen mit einer signifikanten konkaven ST-Streckenerhebung in den inferioren und lateralen Ableitungen, negative T-Wellen von V1–V4 sowie einige monomorphe ventrikuläre Extrasystolen mit einem Erscheinungsbild, das auf einen Ausgangspunkt im rechtsventrikulären Ausflusstrakt hindeutet.

Das Langzeit-EKG zeigt einen Sinusrhythmus mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 56 bpm und sehr häufige (rund 16 000 in 24 Stunden) monomorphe ventrikuläre Extrasystolen (VES) (Abb. 1b).

Die transthorakale Echokardiografie (TTE) zeigt eine Abflachung des Ventrikelseptums in der Diastole, die auf eine Volumenüberladung des rechten Ventrikels hindeutet. Dieser erscheint leicht hypertrophiert (Abb. 2a) und mässig dilatiert (Abb. 2b). Die systolische Funktion des rechten Ventrikels ist beeinträchtigt (Hypokinese im Bereich der basalen Seitenwand). Die Funktion des linken Ventrikels ist normal.

Die Herz-MRT zeigt eine späte Signalanhebung des Myokards an der freien und der inferioren Wand des rechten Ventrikels (siehe Abb. S3 im Online-Appendix des Artikels) sowie eine starke Dilatation des Ventrikels, dessen systolische Funktion leicht vermindert ist (mit Akinese der Subtrikuspidal-Region).

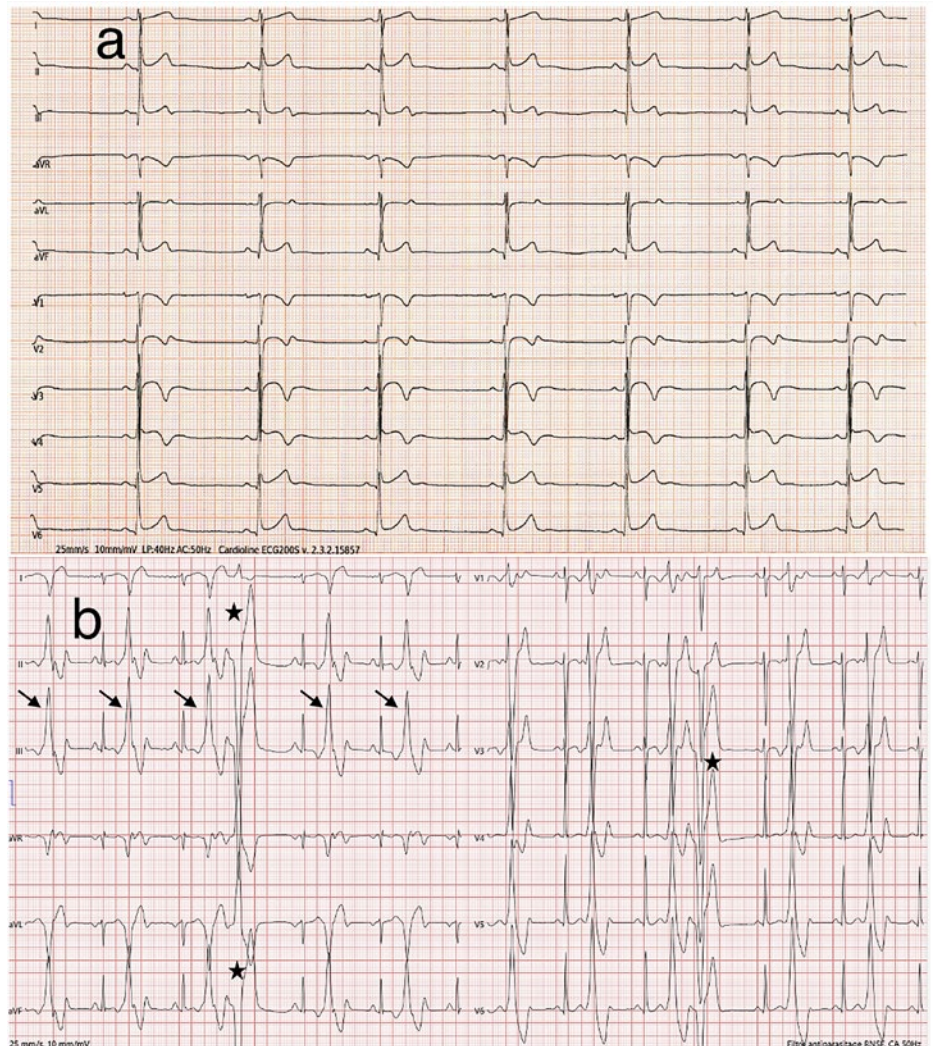


Abbildung 1: a) 12-Kanal-EKG: negative T-Wellen von V1–V4. b) Langzeit-EKG: monomorphe VES (Bigeminus), negativ in den Ableitungen Einthoven I und aVL, positiv in den inferioren Ableitungen (Pfeile) mit einem Übergang in V3, was auf einen Ausgangspunkt im rechtsventrikulären Ausflusstrakt hindeutet. Zu beobachten sind für ARVC typische VES (Sternchen) mit vermutetem Ausgangspunkt in der freien Wand des rechten Ventrikels (negativ in den inferioren Ableitungen und positiv in aVL).

Kommentar

Die negativen T-Wellen in den Ableitungen V1 bis V4 in Verbindung mit der starken Dilatation des rechten Ventrikels sowie dessen Übererregbarkeit, die sich durch vom Ausflusstrakt und von der freien Wand des rechten Ventrikels ausgehende Extrasystolen äussert, deuten auf eine ARVC hin. Ein weiteres für diese Krankheit charakteristisches EKG-Zeichen ist die Epsilon-Welle (bei unserem Patienten nicht vorhanden), die ein verzögertes Depolarisationspotential aus den dysplastischen Bereichen des rechten Ventrikels in Form einer kleinen Hebung am Ende des QRS-Komplexes in den Ableitungen V1–V3 ausdrückt [6]. In der Herz-MRT entspricht das späte Gadolinium-Enhancement des Myokards den Fibrosebereichen des rechten Ventrikels.

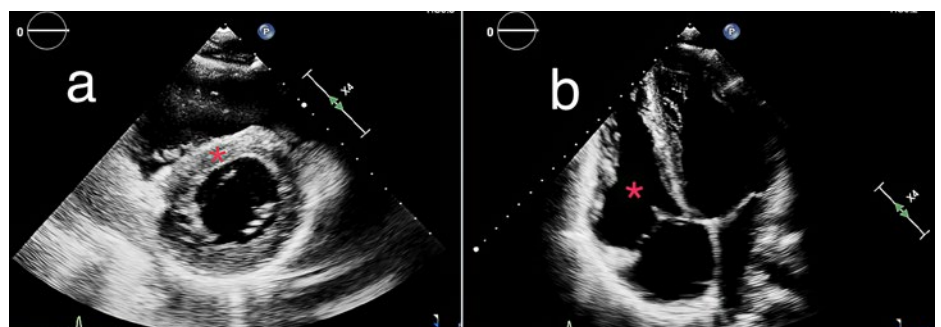


Abbildung 2: a) Transthorakale Echokardiografie, parasternale kurze Achse: mässige Dilatation des rechten Ventrikels mit Abflachung des Ventrikelseptums (*), was auf eine Volumenüberladung des rechten Ventrikels hindeutet. b) Transthorakale Echokardiografie, apikaler Vierkammerblick: deutliche Dilatation des rechten Ventrikels (*), dessen enddiastolischer Durchmesser mit jenem des linken Ventrikels vergleichbar ist.

Diagnose, Behandlung und Verlauf

Unser Patient erfüllt demnach zwei Hauptkriterien der überarbeiteten Task-Force-Diagnosekriterien von 2010 [4] (regionale oder globale rechtsventrikuläre Dysfunktion, visua-

liert durch TTE und Herz-MRT, sowie Repolarisationsstörungen mit T-Inversion in den rechtspräkordialen Ableitungen V1–V4 ohne kompletten Rechtsschenkelblock) sowie zwei Nebenkriterien (>500 VES/24 h und positive

Familienanamnese mit dem Vater, der mit 35 Jahren vermutlich an ARVC gestorben ist). Folglich stellen wir die Diagnose ARVC. Im Übrigen ergeben die Gentests eine heterozygote Mutation am Plakophilin-2-Gen (PKP2).

Bei diesem Spitzensportler hat die Diagnose einer ARVC sehr grosse Auswirkungen, da jegliche intensive sportliche Betätigung strikt kontraindiziert ist. Zahlreiche Studien [6, 7] zeigen eine Assoziation der Progression der kardialen Dysfunktion und des Risikos einer malignen Arrhythmie mit Ausdauer- und Leistungssport [9]. Um die ventrikuläre Übererregbarkeit zu reduzieren, werden dem Patienten zudem ein Magnesium-Präparat und ein Betablocker verschrieben. Aufgrund der erlittenen Belastungssynkope, die den Verdacht auf eine anhaltende VT- oder VF-Salve mit spontaner Kardioversion nahelegt, ist schliesslich die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) bei diesem Patienten, der besonders gefährdet ist, eine maligne Arrhythmie zu entwickeln, eindeutig zu empfehlen [8]. Nach mehrwöchiger Bedenkzeit wird unserem Patienten das Gerät implantiert. Derzeit wird er zur Kontrolle regelmässig kardiologisch untersucht.

Kommentar

Die Differenzialdiagnose einer Herzsarkoidose muss in der Regel durch eine 18F-FDG-PET-CT-Untersuchung ausgeschlossen werden. Eine 2020 veröffentlichte Studie hat gezeigt, dass die überarbeiteten Task-Force-Kriterien von 2010 aufgrund gemeinsamer Merkmale von ARVC und Herzsarkoidose nicht absolut zuverlässig sind [10].

Nachdem die Diagnose ARVC gestellt wurde, besteht der erste Schritt darin, das Risiko der Entwicklung einer malignen ventrikulären Arrhythmie abzuschätzen, um die Indikation der Implantation eines ICD zur Primär- oder Sekundärprävention zu beurteilen. Mit dem ARVC-Risikorechner [11] kann dieses Risiko für einen Zeitraum von fünf Jahren vorhergesagt werden.

Neben der Behandlung der betroffenen Person gibt die meist autosomal-dominante Vererbung der Krankheit dazu Anlass, bei allen Verwandten ersten Grades ab dem Alter von 10 Jahren aktiv nach der Mutation zu suchen, um die Krankheit möglichst früh zu diagnostizieren, eine geeignete Behandlung einzuleiten und schwerwiegenden Folgen vorzubeugen

[6, 12]. Tatsächlich haben Kohortenstudien gezeigt, dass etwa 35% der Verwandten ersten Grades während einer Beobachtungszeit von 7 Jahren die Krankheit entwickelten, mit leicht erhöhtem Risiko für Geschwister [13]. Ein positives Screening rechtfertigt dann eine regelmässige kardiologische Kontrolluntersuchung.

Schlussfolgerung

Die ARVC ist eine seltene genetische Erkrankung, die bei jeder Belastungssynkope eines jungen Menschen, bei dem in der Familienanamnese ein plötzlicher Herztod eines Verwandten ersten Grades festgestellt wird, in Betracht gezogen werden sollte. Die Diagnose beruht auf einer Assoziation klinischer, elektrokardiografischer, genetischer und bilddiagnostischer Kriterien. Aufgrund der meist autosomal-dominanten Vererbung sind eine aktive Suche nach der Mutation bei allen Verwandten ersten Grades und eine regelmässige kardiologische Kontrolluntersuchung von entscheidender Bedeutung. Die Einstellung jeglicher intensiver körperlicher Aktivität ist aufgrund ihrer Beteiligung am Fortschreiten der Krankheit ein Schlüsselement der Behandlung. Das Einsetzen eines ICD ist bei fast allen Personen mit ARVC indiziert.

Take-Home Message

- Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist eine genetische Erkrankung mit meist autosomal-dominanter Vererbung und einer Prävalenz von 1/2000 bis 1/5000 Personen.
- Eine ventrikuläre Arrhythmie – symptomatisch oder nicht – ist oftmals die erste Manifestation der Krankheit.
- Die am meisten gefürchtete Komplikation ist der plötzliche Herztod, weshalb angesichts jeder Belastungssynkope eine niedrige Verdachtsschwelle nötig ist.
- Die Behandlung beruht vor allem auf der Verhütung ventrikulärer Arrhythmien.
- Je nach Risiko des plötzlichen Herztods ist die Implantation eines ICD angezeigt.

Korrespondenz

Jérémy Pantone
Médecine interne générale
Centre Médical de la Côte SA
Rue du Petit-Berne 14
CH-2035 Corcelles-Cormondrèche
Jeremy.Pantone[at]medbase.ch

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Author Contributions

Redaktion: JP und ET; Revision und Kontrolle: FR. Alle Autoren haben das eingereichte Manuskript gelesen und sind für alle Aspekte des Artikels gemeinsam verantwortlich.

Die fünf wichtigsten Referenzen

- 1 Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation*. 2006 Apr;113(13):1634–7.
- 2 Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):e301–72.
- 3 Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010 Apr;121(13):1533–41.
- 4 Ruwald AC, Marcus F, Estes NA 3rd, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015 Jul;36(27):1735–43.
- 5 Riehl AS, James CA, Groeneweg JA, Sawant AC, Kammers K, Murray B, et al. Approach to family screening in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2016 Mar;37(9):755–63.



Literatur

Die vollständige Literaturliste und den Appendix finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://phc.swisshealthweb.ch/de/article/doi/phc-d.2024.1417868372/>