

Familiäre dilatative Kardiomyopathie: Notfälle

Description

Beschreibung

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist durch eine linksventrikuläre Dilatation (Abbildung 1) und systolische Fehlfunktion des Myokardiums gekennzeichnet, die nicht durch abnormale kardiale Lasterhöhung oder koronare Herzerkrankung zu erklären sind (Pinto et al., 2016). Die DCM wird echokardiographisch oder durch kardiale Magnetresonanztomographie diagnostiziert, wobei eine Ejektionsfraktion von $< 50\%$ als systolische Dysfunktion gilt (Hershberger & Morales, 1993). Die tatsächliche Prävalenz der nicht sekundär bedingten DCM ist nicht vollständig bekannt und wird von manchen epidemiologischen Studien auf ca. 1:2700 geschätzt, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind (Verhältnis Männer/Frauen= 3,4) (Codd, Sugrue, Gersh, & Melton, 1989; McNally & Mestroni, 2017). DCM manifestiert sich meistens bei Erwachsenen im vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt, kann aber in jedem Alter auftreten (pränatal, im Säuglingsalter, in der frühen oder späten Kindheit, im Jugendalter oder bei älteren Menschen) (Hershberger & Morales, 1993). Betroffene können mehrere Jahre lang asymptomatisch sein. Klinische Symptome treten normalerweise im späten Krankheitsverlauf auf und können Herzinsuffizienz, Arrhythmien bzw. Herzleitungsstörungen, den plötzlichen Herztod und/oder thromboembolische Ereignisse umfassen.

Klinik

Text

Genetik

Die Ursachen der genetisch bedingten DCM zeigen eine große Heterogenität, wobei viele davon zwei Hauptgruppen von Proteinen umfassen: Sarkomer- und Zytoskelettproteine. Mutationen in für Sarkomer-Proteine kodierenden Genen machen im Vergleich zu HCM einen kleineren Anteil aus. Es wird angenommen, dass Mutationen in diesen Genen bei DCM, im Gegensatz zu HCM, die Ca^{2+} -Sensitivität verringern und einen hypokontraktilen Zustand verursachen, der zu einer systolischen Dysfunktion führt. Am häufigsten finden sich ursächliche Mutationen im für das Sarkomer-Protein Titin kodierenden TTN-Gen. Dabei handelt es sich um trunkierende Mutationen mit Anhäufung in der A-Bande-Region des Proteins (Abbildung 4); diese Mutationen sind für bis zu ca. 20-25% der hereditären DCM verantwortlich (Herman et al., 2012; Roberts et al., 2015). Bezüglich des Pathomechanismus wird vermutet, dass trunkierende Mutationen in der A-Bande-Region zu keinem Nonsense-mediated mRNA Decay, sondern zur Expression eines mutierten Proteins mit dominant-negativem Effekt führen (Roberts et al., 2015). Die zweithäufigste Ursache (ca. 6% der Fälle) sind Mutationen des für das nukleäre Protein Lamin A/C kodierenden LMNA-Gens (Hershberger & Morales, 1993). Es folgen Mutationen des MYH7-Gens (ca. 4% der Fälle) sowie weiterer Gene, die für Sarkomerproteine (~~ACTC1, MYBPC3, MYH6, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1~~), Z-Scheiben-assoziierte Proteine (~~ACTN2, ANKRD1, BAG3, CRYAB, LDB3, MYPN, NEXN, DES~~), nukleäre Proteine (EMD) oder Spleißosom-

Proteine (RBM20) kodieren, wie auch des an der CalciumHomöostase beteiligten PLN-Gens. Des Weiteren sind Mutationen des SCN5A-Gens, welches für den kardialen Natriumkanal kodiert, in ursächlichem Zusammenhang mit einer Form von DCM beschrieben, die typischerweise von Arrhythmien begleitet wird (Olson et al., 2005). Darüber hinaus kann eine DCM im Rahmen von syndromalen (z.B. Barth-Syndrom), mitochondrialen oder uskelerkrankungen auftreten. So ist DCM ein häufiges Merkmal der Dystrophinopathien (Duchenne/Becker-Muskeldystrophie), mancher GliedergürtelMuskeldystrophien sowie der myofibrillären Myopathien, deren genetische Ursachen mit den Ursachen von DCM teilweise überlappen (z.B. BAG3-Mutationen, s. Abbildung 3).

Diagnostik

Text

Genetische Diagnostik

Text

Mangement

Text

Literatur

Text

Links

Text

Verwandte Seiten

Text

Category

1. DCM

Date Created

Mai 2023

Author

admin