

Die Genetik der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie

Ludwig Thierfelder

Franz-Volhard Klinik
und Max-Delbrück Centrum, Berlin

Zusammenfassung

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) stellt eine primäre Herzmuskelerkrankung dar, deren Kennzeichen ein Ersatz von Muskelgewebe durch Fett- oder Fett-/Bindegewebe ist. Die morphologischen Veränderungen finden sich meist an Prädilektionsstellen des rechtsventrikulären Myokards, betreffen aber in fortgeschrittenen Stadien häufig auch die Muskulatur des linken Ventrikels. Klinisch im Vordergrund stehen ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die zum plötzlichen Herztod führen können. Die Höhe des Risikos eines plötzlichen Herztodes ist unklar und hängt möglicherweise auch von der Natur der zugrundeliegenden genetischen Veränderungen ab. Wahrscheinlich mehr als die Hälfte aller ARVC-Fälle ist durch genetische Veränderungen bedingt. Autosomal dominante Mutationen in mindestens fünf verschiedenen, aber bis jetzt noch unbekanntem ARVC-Krankheitsgenen auf den Chromosomen 1q42-q43, 2q32, 3p23, 14q12-q22 und 14q23-q24 sind für die genetischen Formen verantwortlich. Eine Sonderform stellt eine ARVC dar, die mit einer palmo-plantaren Keratose und krausem Haar assoziiert ist (Naxos disease). Diese Erkrankung wird durch einen autosomal rezessiven Defekt auf Chromosom 17q21 vererbt.

Schlüsselwörter

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, Linkage, Chromosom 1, 2, 3, 14, 17

Summary

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a primary heart muscle disorder associated with fatty or fibrofatty replacement of cardiac myocytes. The pathognomonic process starts in the right ventricular myocardium but, as disease progresses, can also involve the left ventricular myocardium in many cases. Clinically, arrhythmias originating in the right ventricle predominate the clinical picture. Sudden cardiac death is a threat to the patient but its incidence may vary considerably probably due to different genetic profiles. It is estimated that more than half of all ARVC cases are due to genetic defects. Five autosomal-dominant ARVC disease gene loci have been proposed on chromosomes 1q42-q43, 2q32, 3p23, 14q12-q22 and 14q23-q24, but no disease gene has yet been identified. Chromosome 17q21 harbors a recessive mutation in a yet unknown gene responsible for ARVC with nonepidermolytic palmo-plantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease).

Keywords

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, linkage, chromosomes 1, 2, 3, 14, 17

Einleitung

Kardiomyopathien (KMP) stellen eine heterogene Gruppe von Herzmuskerkrankungen dar, die basierend auf hämodynamischen Kriterien bis vor kurzem in dilatative, hypertrophe und restriktive Subformen unterteilt wurden. Die Novellierung dieser Einteilung durch die WHO im Jahr 1996 hat als vierte KMP-Form die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) hinzugegestellt (Richardson et al., 1996). Dies ist deshalb gerechtfertigt, da die ARVC ebenfalls als primäre Erkrankung des Herzmuskels gelten kann (Marcus and Fontaine, 1995). Pathognomonisches Kennzeichen ist ein Ersatz von Herzmuskelzellen durch Fett- und/oder Bindegewebe. Dieser Ersatz von Muskelgewebe betrifft vorwiegend den rechten Ventrikel und zwar häufig an einer von drei Prädilektionsstellen: den Bereich unterhalb des anterioren Segels der Trikuspidalklappe, die Spitze des rechten Ventrikels und den Ausflußtrakt des rechten Ventrikels (Markus Dreieck). In späteren Stadien ist oft auch der linke Ventrikel mitbetroffen. Morphologisch kann es dort, wo ein fett- und bindegewebiger Ersatz von Herzmuskelzellen auftritt, zu regionaler Ausdünnung der rechtsventrikulären freien Herzwand kommen. Bei ausgedehntem Befund ist der rechte Ventrikel global dilatiert, eine klinisch bedeutsame Rechtsherzinsuffizienz stellt sich allerdings nur selten ein. Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung durch Fontaine (Fontaine et al., 1977) haben sich Berichte über ein familiäres Auftreten dieser Erkrankung gehäuft. Ob die ARVC allerdings in den meisten

Tab 1
Genomische ARVC-Loci

Locus (OMIM)	Chromosom	Erbgang	Literatur
ARVD1	14q23-q24	dominant	Rampazzo et al. 1994t
ARVD2	1q42-q43	dominant	Rampazzo et al. 1995
ARVD3	14q12-q22	dominant	Severini et al. 1996
ARVD4	2q32	dominant	Rampazzo et al. 1997
?	3p23	dominant	Ahmad et al. 1998
Naxos disease	17q21	rezessiv	Coonar et al. 1998

Fällen eine genetische Erkrankung oder eine erworbene degenerative Störung darstellt, ist noch unklar. Über die Prävalenz dieser Erkrankung gibt es keine gesicherten Daten.

Klinisches Krankheitsbild

Klinisch fallen ARVC-Patienten v.a. durch symptomatische ventrikuläre Herzrhythmusstörungen auf. Dabei kommt es meist zu linksschenkelblockartig konfigurierten ventrikulären Tachykardien, die Ausdruck eines rechtsventrikulären Ursprungs der Rhythmusstörungen sind. Die Patienten können an Palpitationen, Schwindelsymptomatik und/oder Synkopen leiden. Die ventrikulären Herzrhythmusstörungen haben ihren Ursprung meist im Ausflußtrakt des rechten Ventrikel und stellen das klinische Korrelat für die oben genannten Strukturstörungen des rechtsventrikulären Myokards dar. Ob die ohne klinisch faßbare morphologische Veränderungen einhergehende sogenannte rechtsventrikuläre Ausflußtrakttachykardie eine „form fruste“ der ARVC oder ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt, ist unklar. Andererseits ist ebenfalls nicht geklärt, ob der Morbus Uhl (papierdünne Wand des rechten Ventrikels, fehlende Muskulatur des rechten Ventrikels) eine Maximalvariante der ARVC ist (Marcus and Fontaine,1995).

Die ARVC kann zum plötzlichen Herztod führen, gelegentlich ist dies die Erstmanifestation der Erkrankung. Das Risiko, an plötzlichem Herztod zu sterben, wird unterschiedlich eingeschätzt. So konnte in einer italieni-

schen pathologisch-anatomischen Serie in mehr als 20% aller Fälle von plötzlichem Herztod bei jungen Erwachsenen eine ARVC ermittelt werden (Thiene et al.,1988). In einer vergleichbaren Studie aus den USA (Maron et al., 1996) konnte eine ARVC hingegen nur in weniger als 1% der Fälle gefunden werden. Ob in der italienischen Studie ein Founder-Effekt zugrundeliegt, ist unklar, jedoch bei der dort beobachteten ausgeprägten genetischen Heterogenität (s.u.) eher unwahrscheinlich. Möglicherweise haben Patientenselektion, unterschiedliche Obduktionsraten und/oder die traditionell große Erfahrung der italienischen Pathologen bei diesem Krankheitsbild eine Rolle für die unterschiedlichen Häufigkeiten gespielt.

Die klinische Diagnose einer ARVC ist bei ausgeprägtem Krankheitsbild unproblematisch und kann anhand der Anamnese (Schwindel, Synkopen), eines EKG (ventrikuläre Tachykardie mit LSB-Konfiguration, Epsilon-Welle im Ruhe-EKG) und eines bildgebenden Verfahrens (Ultraschall, Angiokardiographie und/oder Magnetresonanztomographie zum Nachweis von regionalen Wandbewegungsstörungen oder Dilatation des rechten Ventrikels sowie bei Magnetresonanztomographie der Nachweis von Fettgewebe im rechtsventrikulären Myokard) gestellt werden. In vielen Fällen ist allerdings eine klinische Diagnose schwierig, da es keine Untersuchungstechnik gibt, die eine ausreichende Sensitivität für die Diagnose einer ARVC gewährleistet. In vielen Fällen läßt sich nur ein Verdacht äußern. McKenna hat einen diagnosti-

schen Score vorgeschlagen, der die verschiedenen Krankheitserscheinungen bei ARVC in Haupt- und Nebenkriterien unterteilt (McKenna et al.,1994). Zwei Hauptkriterien, ein Haupt- und zwei Nebenkriterien oder vier Nebenkriterien aus diesem Katalog sollen die Diagnose einer ARVC etablieren.

Molekulargenetik

Klinische Hinweise für eine genetische Basis der ARVC gibt es seit 1982 (Marcus et al.,1982). Die erste molekulargenetische Untersuchung führte zur Identifikation eines autosomal dominanten ARVC-Krankheitsgenlocus auf Chromosom 14q23-q24 im Jahr 1994 (ARVD1, (Rampazzo et al., 1994). Die von Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM) vergebenen offiziellen Abkürzungen orientieren sich bisher an der alten Krankheitsbezeichnung: arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie, ARVD (Tab 1). Der maximale kumulative Multipoint-Lod-Score für D14S43, D14S42 und D14S48 betrug 6.04 und ein Krankheitsgenintervall von ca. 10 cM wurde definiert. Als mögliches Kandidatengen wurde α -Actinin-1 (nicht-muskuläre Form des Actinin) angesehen. Mutanten in diesem Gen konnten aber bisher nicht nachgewiesen werden. Dieselbe italienische Forschergruppe hatte kurze Zeit später einen zweiten autosomal dominanten ARVC-Locus auf Chromosom 1q42-q43(ARVD2) anhand einer aus der Schweiz stammenden Familie identifizieren können (Rampazzo et al., 1995). Der maximale kumulative Lod-Score betrug 5.02, allerdings ist die Lod-Score Kurve

flach, und es wurden keine flankierenden DNA-Marker angegeben. Die Analyse eines intragenischen DNA-Mikrosatelliten im Gen für muskelspezifisches Actinin (α -Actinin-2) auf Chromosom 1q42-q43 zeigte keine Rekombination mit ARVC auf Chromosom 1q42-q43. Dieser Befund nährte die Hypothese, daß Actinine Krankheitsgene für die ARVC sein könnten. Allerdings wurde auch für den ARVC-Locus auf Chromosom 1q42-q43 noch keine Mutante im α -Actinin-2 identifiziert. Da bei zwei weiteren Familien dieser Studie Kopplung sowohl an ARVD1 als auch ARVD2 ausgeschlossen wurde, haben die Autoren mindestens einen weiteren ARVC-Locus postuliert.

Severini et al. untersuchten drei Familien mit autosomal dominanter ARVC (Severini et al., 1996) für die Kopplung an den ARVD1-Locus ausgeschlossen wurde. Hinweise für positive Kopplung fanden sich auf Chromosom 14q12-q22 (ARVD3; maximaler kumulativer 2-Punkt-Lod-Score für D14S252 = 3.26; $\theta=0$). Da die ARVD1- und ARVD3-Loci genetisch nur ca. 30 cM voneinander getrennt sind, wird diskutiert, ob die Erkrankung in beiden Patientenkollektiven nicht an einen gemeinsamen Locus auf Chromosom 14q kartieren.

Ein weiterer autosomal dominanter ARVC-Locus wurde auf Chromosom 2q32.1-q32.3 vorgeschlagen (ARVD4; Rampazzo et al., 1997). Eine ARVC mit linksventrikulärer Beteiligung zeigte bei der Analyse von D2S309 in drei kleineren Familien einen positiven kumulativen Lod-Score von 3.46 ($\theta=0$). Wie auch in der oben genannten Studie von Severini et al. (1996) wies keine der getesteten ARVC-Familien bei Rampazzo et al. (1997) eine Größe auf, die ein genomweites Testen auf Kopplung zugelassen hätte. Eine kumulative Lod-Score-Analyse von mehreren kleineren Familien ist aber nur bei Annahme von genetischer Homogenität zulässig (d.h. alle ARVC-Familien, deren Krankheit nicht an einen der bereits bekannten Loci kartiert, werden genotypisiert und dann kumulativ auf Kopplung überprüft). Formal liegt bei der Studie von Severini et al. (1996) zwar genetische Homogenität

vor, da alle 3 untersuchten ARVC-Familien Kopplung an Chromosom 14q12-q22 zeigten. Allerdings lag der kumulative Lod-Score nur knapp über dem Signifikanzniveau und sollte deshalb bis zu einer Bestätigung durch eine weitere Arbeitsgruppe als vorläufig gelten. In der Studie von Rampazzo et al. (1997) wurde jedoch offensichtlich genetische Heterogenität nachgewiesen. Denn in der Diskussion werden zwei zusätzliche ARVC-Familien erwähnt, bei denen sich keine Kopplung der Erkrankung an den ARVD4-Loci oder einen der anderen ARVC-Loci nachweisen ließ. Desweiteren liegt auch in dieser Studie der kumulative Lod-Score nur knapp über dem Signifikanzniveau. Anhand der bei Rampazzo et al. (1997) publizierten Daten kann somit nicht sicher ausgeschlossen werden, daß die positiven Hinweise für Kopplung an Chromosom 2q zufällig sind. Deshalb sollte auch der ARVD4-Locus als provisorisch gelten.

Kürzlich konnte ein weiterer ARVC-Locus auf Chromosom 3p23 in einer großen kanadischen Familie nachgewiesen werden (Ahmad et al., 1998). Ein maximaler 2-Punkt-Lod-Score von 6,91 ($\theta=0$) konnte für D3S3613 nachgewiesen werden, die Größe des Krankheitsgenintervals wurde mit 9.3 cM angegeben. Eigene Arbeiten konnten diesen Locus bereits bei weiteren ARVC-Familien, die ebenfalls in Kanada leben, bestätigen, so daß möglicherweise davon auszugehen ist, daß in Kanada (Neufundland, Neuschottland) ein Founder-Effekt vorliegt. Das Krankheitsgen ist allerdings auch für diesen Locus bisher noch nicht bekannt.

Die meisten familiären ARVC-Fälle sind auf autosomal dominante Defekte mit hochvariabler (z.T. wahrscheinlich geschlechtsspezifischer) Penetranz zurückzuführen. Ein gut dokumentierter Fall von ARVC mit autosomal rezessivem Erbgang konnte auf der griechischen Insel Naxos beobachtet werden. Allerdings ist bei ARVC-Patienten der Insel Naxos die Erkrankung mit einem komplexen Phänotyp der Haut assoziiert (palomplantare Hyperkeratose und krauses Haar). Coonar und Koautoren haben vor kurzem den

genomischen Locus auf Chromosom 17q21 lokalisieren können (Coonar et al., 1998). Innerhalb dieser genomischen Region befindet sich ein Cluster von Keratingenen und der höchste 2-Punkt-Lod-Score wurde mit einem intragenischen Marker des Keratin 9-Gens beobachtet (3.62; $\theta=0$). Aufgrund des Phänotyps der Haut bzw. der Hautanhangsgebilde könnten Keratingene mögliche Kandidatengene für dieses Syndrom darstellen. Eine Mutante konnte aber auch hier noch nicht nachgewiesen werden.

Begünstigt durch die weltweiten Bemühungen, die Sequenz des menschlichen Genoms innerhalb der kommenden 3 bis 5 Jahre komplett zu entschlüsseln, sollten die genetischen Untersuchungen bei ARVC in absehbarer Zeit zur Identifikation der entsprechenden Krankheitsgene führen. Eine Kenntnis der ARVC-Mutanten in den betroffenen Familien bzw. bei ARVC-Indexpatienten wird die Diagnose dieser klinisch so schwer faßbaren Erkrankung sicherlich deutlich erleichtern. Es besteht darüberhinaus die begründete Hoffnung, daß sich mit Bekanntwerden der ARVC-Krankheitsgene auch die Türen zum Verständnis der Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes öffnen. Möglicherweise gehören auch die ARVC-Krankheitsgene ähnlich wie beim Long-QT-Syndrom (LQT) oder bei der familiären hypertrophen Kardiomyopathie (FHC) einer Gruppe von Genen an, die ein gemeinsames pathophysiologisches Prinzip erkennen lassen (wie Gendefekte in Sarkomerkomponenten bei der FHC) bzw. für die bereits spezifische Mechanismen nachgewiesen wurden (wie Gendefekte in K^+ - und Na^+ -Kanälen beim LQT-Syndrom). Erst ein Verständnis der molekularen Pathogenese wird die Voraussetzung für eine spezifische (und vielleicht sogar kausale) Therapie schaffen können.

Literatur

Ahmad, F., Li, D., Karibe, A., Gonzalez, O., Tapscoott, T., Hill, R., Weilbaeher, D., Blackie, P., Furey, M., Gardner, M., Bachinski, L. L., and Roberts, R. (1998) Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23, *Circulation* 98(25):2791-5. ISSN 0009-7322.

Coonar, A. S., Protonotarios, N., Tsatsopoulou, A., Needham, E.W. Houlston, R. S., Cliff, S., Oter, M. I., Murday, V. A., Mattu, R. K., and McKenna, W. J. (1998) Gene for arrhythmogenic right ventricularcardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21, *Circulation* 97(20):2049-58.

Fontaine, G., Guiraudon, G., Frank, R., Vedel, J., Grosogeat, Y., Cabrol, C., Facquet, J. (1977) Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In *reentrant arrhythmias*. Edited by Kulbertus HE, Lancaster: MTP Publishing 334-350.

Marcus, F. I., and Fontaine, G. (1995) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review, *Pacing Clin Electrophysiol* 18(6):1298-314.

Marcus, F. I., Fontaine, G. H., Guiraudon, G., Frank, R., Laurenceau, J. L., Malergue, C. and Grosogeat, Y. (1982) Rightventricular dysplasia: a report of 24 adult cases, *Circulation* 65(2):384-98.

Maron, B. J., Shirani, J., Poliac, L. C., Mathenge, R., Roberts, W. C., and Mueller, F. O. (1996) Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles, *JAMA* 276(3):199-204.

McKenna, W. J., Thiene, G., Nava, A., Fontaliran, F., Blomstrom Lundqvist, C., Fontaine, G., and Camerini, F. (1994) Diagnosis of arrhythmogenic rightventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology, *Br Heart J* 71(3):215-8.

Rampazzo, A., Nava, A., Danieli, G. A., Buja, G., Daliento, L., Fasoli, G., Scognamiglio, R., Corrado, D., and Thiene, G. (1994) The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24, *Hum Mol Genet* 3(6):959-62.

Rampazzo, A., Nava, A., Erne, P., Eberhard, M., Vian, E., Slomp, P., Tiso, N., Thiene, G., and Danieli, G. A. (1995) A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43, *Hum Mol Genet* 4(11):2151-4.

Rampazzo, A., Nava, A., Miorin, M., Fonderico, P., Pope, B., Tiso, N., Livolsi, B., Zimbello, R., Thiene, G. and Danieli, A. (1997) ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm, *Genomics* 45:259-263.

Richardson, P., McKenna, W., Bristow, M., Mairisch, B., Mautner, B., O'Connell, J., Olsen, E., Thiene, G., Goodwin, J., Gyrfas, I., Martin, I., and Nordet, P. (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies, *Circulation* 93(5):841-2.

Severini, G. M., Krajnovic, M., Pinamonti, B., Sinagra, G., Fioretti, P., Brunazzi, M. C., Falaschi, A., Camerini, F., Giacca, M., and Mestroni, L. (1996) A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14, *Genomics* 31(2):193-200.

Thiene, G., Nava, A., Corrado, D., Rossi, L., and Pennelli, N. (1988) Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people, *N Engl J Med* 318(3):129-33.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ludwig Thierfelder
 Franz-Volhard Klinik und
 Max-Delbrück Centrum
 Robert-Rössle Str. 10
 13092 Berlin
 Tel +49 30 9406 3319
 Fax +49 30 9406 3233
 lthier@mdc-berlin.de

Anzeige