

# La cardiomyopathie hypertrophique familiale dans le contexte de la mutation PRKAG2 : un lourd héritage. A propos d'un cas. Revue de la littérature

*The PRKAG2 cardiac syndrome with familial hypertrophic cardiomyopathy: an inherited burden. A case report. Review of the literature*

**L. Cordier<sup>1</sup>, R. Vanderbist<sup>1</sup>, N. Cilla<sup>1</sup> et S. Baldassarre<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Etudiants en Médecine, ULB, <sup>2</sup>Service de Cardiologie, C.H.U. Ambroise Paré, Mons

## RESUME

Le cas que nous présentons est celui d'un jeune patient sans antécédent médical qui présente une décompensation cardiaque gauche sur fibrillation auriculaire de novo. L'évolution est caractérisée par une dysfonction sinusale, un bloc atrio-ventriculaire syncopal, de la tachycardie ventriculaire non soutenue avec nécessité d'implanter un défibrillateur double chambre et par une nécrose testiculaire d'origine ischémique indiquant une orchidectomie. Plusieurs diagnostics différentiels sont évoqués. Les investigations plus poussées mettent en évidence une cardiomyopathie hypertrophique jusqu'alors asymptomatique. L'anamnèse familiale révèle une composante héréditaire qui nous amènera à évoquer le diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique familiale liée à la mutation PRKAG2. Deux ans plus tard, il se présente avec une dissection aortique de type B. La littérature concernant cette pathologie et les diagnostics différentiels sont revus à cette occasion.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 506-10

## ABSTRACT

We report the case of a young man without prior medical history who presented with a left ventricular heart failure because of a new onset atrial fibrillation. The evolution is characterized by a sinus rhythm dysfunction, a complete atrio-ventricular block, a non-sustained ventricular tachycardia (which required a dual-chamber defibrillator implantation) and an ischemic testicular necrosis treated by orchidectomy. After ruling out differential diagnosis we evoked an hypertrophic cardiomyopathy. Medical family anamnesis revealed an hereditary component, and we concluded to a PRKAG2 cardiac syndrome presenting as a familial hypertrophic cardiomyopathy. Two years later, he presented with a type B aortic dissection. We review the literature and differentials diagnosis.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 506-10

**Key words :** familial hypertrophic cardiomyopathy, atrial fibrillation, complete atrio-ventricular block, Wolff-Parkinson-White, testicular necrosis, aortic dissection, PRKAG2 cardiac syndrome

## CAS CLINIQUE

Un patient de 37 ans d'origine sarde sans antécédent particulier ni traitement spécifique se présente aux urgences pour dyspnée nocturne et palpitations. Il présente un tabagisme actif de

40 cigarettes/jour. A l'examen clinique, il est apyrétique avec une pression artérielle à 145/85 mmHg, une fréquence cardiaque à 170/minute et une saturation en O<sub>2</sub> à 99 %. Son auscultation pulmonaire est sans particularité. L'auscultation cardiaque révèle un rythme irrégulier, de fréquence rapide et l'absence de souffle.

Il ne présente pas de signe d'insuffisance cardiaque congestive du cœur droit. L'examen cutané et neuromusculaire est normal.

La biologie sanguine révèle un syndrome inflammatoire (leucocytes : 16.800/mm<sup>3</sup> ; CRP : 6,34 mg/dL) ainsi qu'une microcytose érythrocytaire (VCM à 71 μm<sup>3</sup>) et un taux normal d'hémoglobine (13,5 g/dL) dans le cadre d'une β-thalassémie mineure connue (ferritine normale à 73 ng/mL). Par ailleurs, les marqueurs cardiaques sont perturbés (BNP : 1.867 pg/mL, valeur normale ≤ 70 ; Troponine I : 1,5 ng/mL, valeur normale ≤ 0,3). La fonction rénale est dans les limites de la normale avec une créatinine à 1,16 mg/dL et les tests thyroïdiens sont normaux.

L'ECG démontre une fibrillation auriculaire (FA) rapide à 170/min avec un trouble de la repolarisation et des signes francs d'hypertrophie ventriculaire (HVG). La radiographie thoracique révèle une cardiomégalie.

A l'échographie cardiaque réalisée en FA, on retrouve une hypertrophie ventriculaire sévère (septum interventriculaire : 32 mm ; paroi postérieure ventriculaire gauche : 23 mm). On remarque une hypokinésie globale ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche à 45 %.

L'oreillette gauche est dilatée (50 mm en largeur et 40 cm<sup>2</sup> en surface) et on note une élévation très probable de la pression télédiastolique ventriculaire gauche (rapport E/E' latéral à 12). La pression artérielle pulmonaire systolique est calculée à 45 mmHg.

Nous concluons à une cardiomyopathie hypertrophique sévère compliquée de passage en FA rapide et une composante de tachycardiomyopathie avec insuffisance cardiaque gauche NYHA-IV.

Le patient est hospitalisé et traité classiquement par β-bloquants, IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion), anticoagulation et diurétiques. La resinusualisation spontanée est obtenue en 24h avec un rythme sinusal lent (40 battements/min) et un PR court (110 ms) (figure 1).

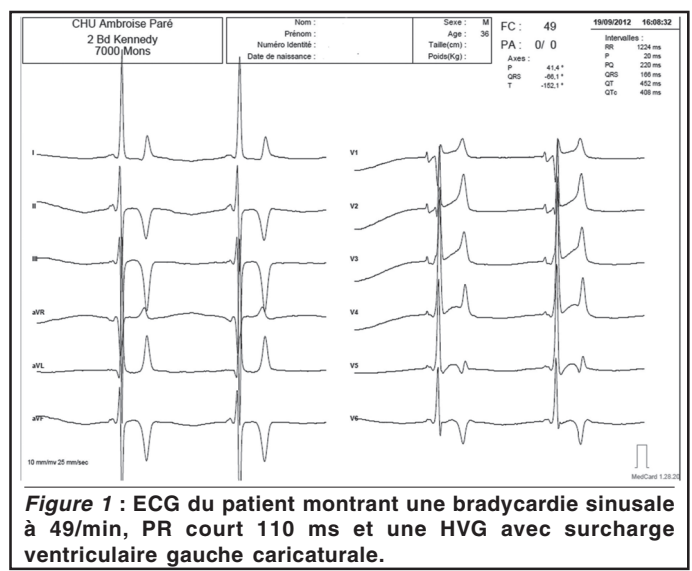


Figure 1 : ECG du patient montrant une bradycardie sinusale à 49/min, PR court 110 ms et une HVG avec surcharge ventriculaire gauche caricaturale.

A l'IRM cardiaque (réalisée en rythme sinusal), on confirme une cardiomyopathie hypertrophique concentrique d'allure non obstructive (FEVG 73 %, masse ventriculaire gauche à 390 grammes soit 214 g/m<sup>2</sup> avec un septum interventriculaire à 30 mm sans signe d'obstruction intraventriculaire gauche ni de myonécrose) (figures 2a et b).

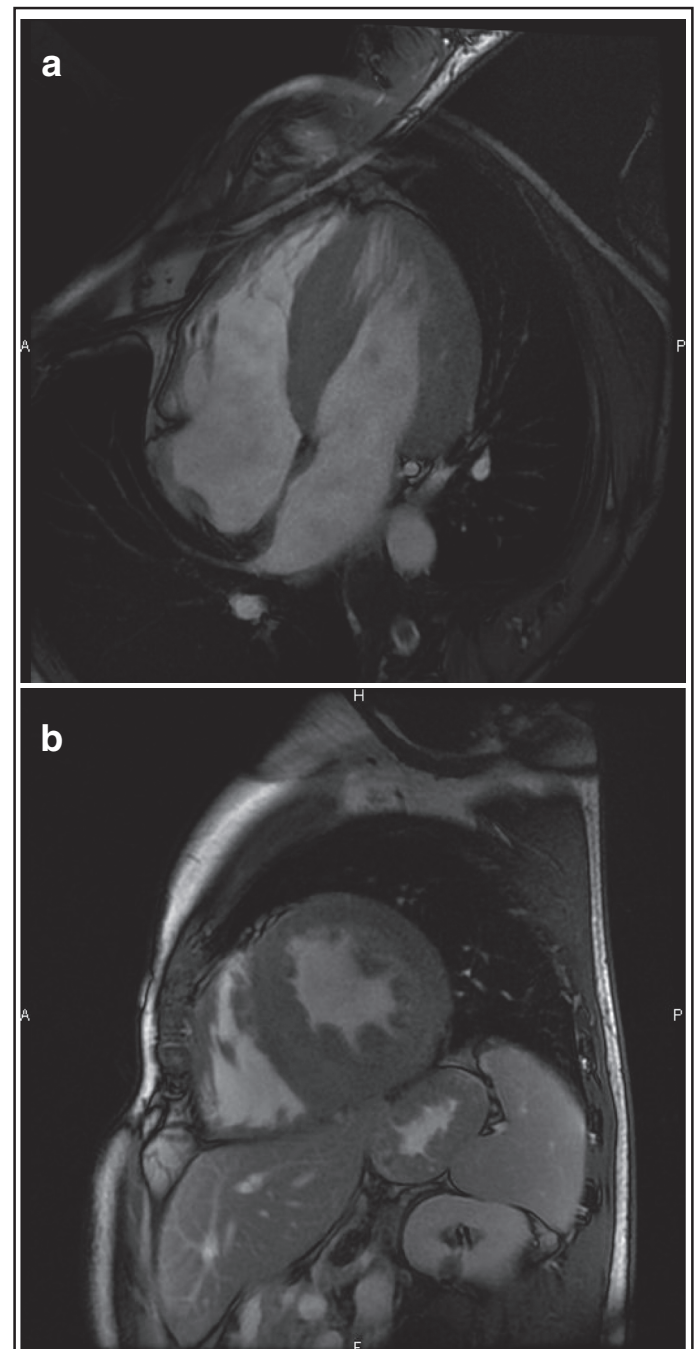


Figure 2a et b : IRM cardiaque en séquence cinétique bright blood quatre cavités (2a) et petit axe à hauteur des piliers du ventricule gauche (2b) démontrant une hypertrophie majeure.

Un mois plus tard, il est réadmis pour une nécrose ischémique de son testicule gauche probablement due à un embole sur FA nécessitant une orchidectomie. L'échographie cardiaque transœsophagienne ne montre pas de thrombus auriculaire gauche.

Un dosage de l'α-galactosidase normal a permis d'exclure une maladie de Fabry. Le Holter montre une bradycardie sinusale permanente avec des épisodes

asymptomatiques de pauses sinusales (> à 2,5 secondes), de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) 2/1 et des salves de tachycardie ventriculaire (TV) non soutenues (4 à 5 complexes). L'indication de défibrillateur est posée, mais le patient peu compliant, ne se présente pas aux diverses consultations de suivi planifiées.

Six mois plus tard, il se représente aux urgences pour 5 épisodes de syncopes en une semaine. L'ECG montre un BAV 2/1 et le monitoring cardiaque objective des épisodes de BAV complet paroxystique sans échappement. Le patient bénéficie de l'implantation d'un défibrillateur double chambre qui est en effet préféré à un pacemaker car la cardiomyopathie hypertrophique sous-jacente a tendance à engendrer des arythmies ventriculaires spontanées (objectivées au Holter). Il présente un septum interventriculaire > 30 mm et des antécédents familiaux de mort subite.

A la reconstitution de la généalogie familiale, on apprend que son père a présenté un tableau clinique semblable, lui aussi associé à une cardiomyopathie et à des troubles du rythme qui ont fait l'objet d'une mise en place d'un pacemaker à la quarantaine, et qu'il est décédé de mort subite à l'âge de 53 ans. Le dépistage effectué chez la sœur et la nièce du patient ne montre pas de signes d'HVG.

L'analyse génétique de cardiomyopathie hypertrophique de transmission, apparemment dominante, est positive pour la mutation du syndrome cardiaque PRKAG2.

L'évolution clinique est stable avec un patient qui maintient son rythme sinusal et une insuffisance cardiaque NYHA IIa. Un traitement chronique par Rivaroxaban (20 mg/j), Bisoprolol (5 mg/j) et Perindopril (5 mg/j) est poursuivi.

Le suivi de la mémoire du défibrillateur montre une dépendance complète au  *pacing*  et une absence d'arythmie ventriculaire nécessitant une thérapie.

Deux ans après le début de la maladie, il se représente avec une dissection aortique de type B avec hématome de la paroi de l'aorte thoracique descendante qui nécessite l'implantation d'une prothèse aortique endoluminale depuis le point d'entrée de la dissection isthmique jusqu'au-dessus de l'artère d'Adamkiewicz.

## DISCUSSION

Le présent cas illustre un patient de 37 ans avec une cardiomyopathie hypertrophique familiale avec mise en évidence de la mutation du syndrome cardiaque PRKAG2.

Les diagnostics différentiels de cette affection sont nombreux et relèvent de différentes étiologies.

Face à une hypertrophie myocardique il faut évoquer différentes pathologies :

- le **cœur d'athlète** est une adaptation physiologique qui régresse après trois mois de déconditionnement<sup>1,2</sup> ;
- l'**hypertension artérielle (HTA) chronique** non traitée et la **sténose aortique**, le cœur s'adapte pour vaincre la résistance à l'éjection en s'hypertrophiant.

D'autres affections plus rares sont :

- l'**amyloïdose** (maladie caractérisée par des dépôts de substance amyloïde, qui est une protéine fibrillaire insoluble, dans les tissus) ;
- le **LEOPARD syndrome** (*multiple Lentiginos, Electrocardiographic abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, Retardation of growth, and sensorineural Deafness*) ;
- l'**ataxie de Friedreich** (associée à une atteinte des muscles squelettiques et souvent à un diabète) ;
- la **maladie de Fabry** (provoquée par un déficit en *alpha-galactosidase* et touchant de nombreux organes : reins, cerveau, cœur et artères, peau avec angiokératomes, dyshydrrose, lymphoedèmes, de même que de la cataracte, des anomalies de la cornée, une polyneuropathie algique et des crises douloureuses fébriles) ;
- l'**hémochromatose** (caractérisée par une accumulation de fer au niveau du foie, du pancréas, du cœur, de l'hypophyse et un pattern IRM qui demande une séquence spécifique : chute de signal en séquence T2\*) ;
- la **sarcoïdose** (maladie granulomateuse systémique) ;
- l'**acromégalie** (hypersécrétion en hormone de croissance)<sup>3-9</sup>.

La majorité des cas (non expliqués par une HTA) relèvent de la **cardiomyopathie hypertrophique (CMH) familiale**. C'est une maladie autosomique dominante causée par des mutations de gènes codant pour des protéines sarcomériques cardiaques (la chaîne lourde de la bêta-myosine, la troponine T cardiaque, l'alpha-tropomyosine, etc.). Cela amène à une hypertrophie myocardique et des désordres myofibrillaires.

En fonction de la sévérité de la mutation, la présentation clinique est variable d'un individu à un autre, elle peut tout aussi bien être asymptomatique. De nombreuses complications peuvent être observées au décours de la maladie (obstruction intraventriculaire, arythmies : fibrillations auriculaires, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire, BAV de haut degré). On note également une association fréquente avec la préexcitation du syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)<sup>10-13</sup>. Le tableau reprend les principaux critères des risques de mort subite dans la CMH. Il est admis que la présence d'un critère majeur constitue une indication d'implanter un défibrillateur<sup>12,13</sup>.

**Tableau : Facteurs de risque de mort subite dans la cardiomyopathie hypertrophique.**

Critères majeurs	Critères mineurs
Arrêt cardiaque (FV)	FA
TV soutenue spontanée	Ischémie myocardique
Hérédité de mort subite précoce	Mutation à haut risque
Syncope inexpliquée	Sport de compétition
Septum interventriculaire $\geq$ 30mm	
Chute de pression artérielle à l'épreuve d'effort	
TV non soutenue spontanée	
Obstruction chambre de chasse VG (gradient sous aortique $\geq$ 50mmHg)	
OG dilatée Age > 40 ans	

FV : fibrillation ventriculaire ; FA : fibrillation auriculaire ; TV : tachycardie ventriculaire ; VG : ventricule gauche ; OG : oreillette gauche.

La mutation autosomique dominante du **syndrome cardiaque PRKAG2** est caractérisée par une atteinte de la sous unité régulatrice  $\gamma 2$  (PRKAG2) de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). Elle entraîne un gain d'efficacité de l'AMPK, enzyme clé du métabolisme du glucose et des acides gras libres puisqu'elle régule la captation intracellulaire de glucose. Il en résulte une accumulation de glycogène intracellulaire. La clinique commence typiquement à la fin de l'adolescence par des arythmies supra-ventriculaires (dont de la FA), des troubles conductifs (dont le bloc auriculo-ventriculaire complet) qui apparaissent souvent après 40 ans et une préexcitation ventriculaire de type Wolff-Parkinson-White. La présentation typique est une HVG sévère qui peut évoluer vers une cardiopathie dilatée et également des signes de myopathie périphérique<sup>14</sup>. Le pronostic rythmique est relatif à la physiopathologie de cette maladie par surcharge en glycogène et souvent moins bon que la CMH primitive. La FA est probablement liée à cette accumulation en glycogène qui produit une réduction du pH intracellulaire avec comme conséquence un dysfonctionnement de canaux ioniques. Le mécanisme de la préexcitation semble lié à une atteinte de l'*annulus fibrosus* par les cellules gonflées de glycogène. L'IRM cardiaque montre aux stades précoces une chute de signal en T1 et plus tardivement une fibrose caractérisée par un excès en mapping T1 et une prise de contraste tardif<sup>15</sup>. En conséquence, les risques rythmiques en particulier de BAV complet et de mort subite de cette pathologie sont plus importants qu'en cas de CMH par atteinte des protéines sarcomériques (reprises au tableau)<sup>16,17</sup>. L'algorithme de mise en place d'un défibrillateur repris dans les recommandations de la CMH ne peut donc s'appliquer et la décision d'implanter un défibrillateur se veut dans ce cas plus systématique.

Nous n'avons pas retrouvé d'association claire entre le syndrome PKRAG2 et la dissection aortique. On pourrait néanmoins évoquer le rôle potentiel des dépôts de glycogène sur les parois par analogie avec les anomalies artérielles décrites dans la maladie de Pompe<sup>18</sup>.

Le diagnostic différentiel le plus fréquent est le **syndrome de Danon** qui est causé par une mutation de la *lysosomal associated membrane protein-2* (LAMP-2) qui joue un rôle important dans la fusion des vacuoles d'autophagie avec les lysosomes. La présentation ressemble très fortement à celle du syndrome cardiaque PRKAG2 si ce n'est que la transmission est liée à l'X et qu'un retard mental vient compléter le tableau clinique<sup>19</sup>.

Il y a également des similitudes avec la **maladie de Pompe** qui est liée à un déficit en *alpha-1, 4-glucosidase acide*, à transmission autosomique récessive et également caractérisée par une accumulation de glycogène au niveau lysosomal, mais cette maladie est typiquement associée à une hépatomégalie, des symptômes musculaires et neurologiques et une élévation des créatinines phosphokinases<sup>20</sup>.

## CONCLUSION

Le cas présent nous permet de revoir l'éventail large des complications liées au syndrome cardiaque PRKAG2. A notre connaissance, il s'agit du premier cas décrit en association avec une dissection aortique.

Conflits d'intérêt : néant

## BIBLIOGRAPHIE

1. Maron BJ. Recognition of hypertrophic cardiomyopathy as a contemporary, relatively common, and treatable disease (from the International Summit V). *Am J Cardiol.* 2014;113:739-44.
2. Prior DL, La Gerche A. The athlete's heart. *Heart.* 2012;98:947-55.
3. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P *et al.* Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106:528-40
4. Kálev I, Muru K, Teek R, Zordania R, Reimand T, Köbas K *et al.* LEOPARD syndrome with recurrent PTPN11 mutation Y279C and different cutaneous manifestations: two case reports and a review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2010;169(4):469-73.
5. Collins A. Clinical neurogenetics: Friedreich ataxia. *Neurol Clin.* 2013; 31: 1095-120.
6. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K *et al.* Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(9):1093-9.
7. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician.* 2013; 87:183-90.
8. Chapelon-Abrie C. Cardiac sarcoidosis. *Annales Médecine Interne (Paris).* 2001;152:125-33.
9. Colao A. Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary.* 2012;15:50-8.
10. Bashyam MD, Savithri GR, Kumar MS, Narasimhan C, Nallari P. Molecular genetics of familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC). *J Hum Genet.* 2003;48:55-64.
11. Tardiff JC. Sarcomeric proteins and familial hypertrophic cardiomyopathy: linking mutations in structural proteins to complex cardiovascular phenotypes. *Heart Fail Rev.* 2005;10:237-48.

12. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy : the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79.
13. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867.
14. Gollob MH, Seger JJ, Gollob TN, Tapscott T, Gonzales O, Bachinski L *et al.* Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2001;104(25):3030-3.
15. Pöyhönen P, Hiippala A, Ollila L, Kaasalainen T, Hänninen H *et al.* Cardiovascular magnetic resonance findings in patients with PRKAG2 gene mutations. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:89.
16. Burwinkel B, Scott JW, Bührer C, van Landeghem FK, Cox GF, Wilson CJ *et al.* Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency. *Am J Hum Genet.* 2005;76(6):1034-49.
17. Wolf CM, Arad M, Ahmad F, Sanbe A, Bernstein SA, Toka O *et al.* Reversibility of PRKAG2 glycogen-storage cardiomyopathy and electrophysiological manifestations. *Circulation.* 2008;117(2):144-54.
18. El-Gharbawy AH, Bhat G, Murillo JE, Thurberg BL, Kampmann C, Mengel KE *et al.* Expanding the clinical spectrum of late-onset Pompe disease: dilated arteriopathy involving the thoracic aorta, a novel vascular phenotype uncovered. *Mol Genet Metab.* 2011;103(4):362-6.
19. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, Haas TS, Spirito P, Wright GB *et al.* Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA.* 2009;301(12):1253-9.
20. Herzog A, Hartung R, Reuser AJ, Hermanns P, Runz H, Karabul N *et al.* A cross-sectional single-centre study on the spectrum of Pompe disease, German patients: molecular analysis of the GAA gene, manifestation and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:35.

**Correspondance et tirés à part :**

S. BALDASSARRE  
 C.H.U. Ambroise Paré  
 Service de Cardiologie  
 Boulevard Kennedy, 2  
 7000 Mons  
 E-mail : stephane.baldassarre@hap.be

Travail reçu le 17 mai 2016 ; accepté dans sa version définitive le 3 janvier 2017.