

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1531>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ С СОПУТСТВУЮЩИМ МИОПАТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ *LMNA* И *KCNH2*

С.М. Комиссарова¹, Н.М. Ринейская¹, Н.Н. Чакова², Т.В. Долматович²ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», 220036, ул. Розы Люксембург, д. 110Б, Минск¹ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», 220072, ул. Академическая, д. 27, Минск, Республика Беларусь²

УДК 616.127-021.3-091.8-06:575.224.22

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, миопатический синдром, мутации в генах *LMNA* и *KCNH2*.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** С.М. Комиссарова, Н.М. Ринейская, Н.Н. Чакова, Т.В. Долматович. Клинический случай некомпактной кардиомиопатии с сопутствующим миопатическим синдромом и мутациями в генах *LMNA* и *KCNH2*. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1531–1534.

Представлено клиническое наблюдение пациента с некомпактной кардиомиопатией, ранним развитием жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, миопатическим синдромом и мутациями в генах *LMNA* и *KCNH2*. Обсуждены вопросы диагностики на основе визуализирующих технологий, сложной дифференциальной диагностики некомпактной кардиомиопатии и дилатационной кардио-

миопатии, а также основные принципы лечения. Приведены основные положения европейских и американских экспертов по концепции выделения ламин-ассоциированных кардиомиопатий для обязательного молекулярно-генетического тестирования и в случае ее идентификации, ранней имплантации кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной сердечной смерти.

Ген *LMNA* расположен на хромосоме 1q21. 22, включает 12 экзонов и кодирует два белка ядерных промежуточных филаментов. Ламины А и С представляют собой две основные изоформы белков ядерной оболочки. Они участвуют в репликации ДНК, регуляции клеточного цикла, поддержании дифференцировки ядерной стабильности, расположении пор, экспрессии генов и передаче сигнала. Ламины А и С широко экспрессируются в скелетных и сердечной мышцах [1].

Мутации в гене *LMNA* вызывают ряд редких и разнообразных заболеваний, называемых ламинопатиями [2]. Многочисленные функции ламина, в которые он вовлечен, объясняют широкий спектр заболеваний, за которые он может быть ответственен [1]. Worman H. и Bonne G. [3] предлагают 4 основных класса ламинопатий в соответствии с основными признаками и симптомами: заболевания поперечно-полосатых скелетных мышц и сердечной мышцы, синдромы липодистрофии, периферическая нейропатия и преждевременное старение. В настоящее время существует по крайней мере 12 клинически различных заболеваний, которые демонстрируют специфичный *LMNA* фенотип. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)

является наиболее распространенной формой кардиомиопатии, ассоциированной с *LMNA* и варианты этого гена составляют от 5 до 10% семейной формы ДКМП и от 2 до 5% sporadicческой ДКМП [4]. Однако есть данные о мутации в этом гене и у пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМП).

Кардиомиопатии, ассоциированные с *LMNA*, часто сочетаются как с тахикардиями, так и с брадикардиями. Обычно ламинопатии связаны с суправентрикулярными аритмиями и нарушениями проводимости, реже с желудочковыми тахикардиями с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС).

Поражение сердца при ламинопатиях, дебютирующих у взрослых, часто сопровождается скелетно-мышечными расстройствами различной степени выраженности: мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса, пояснично-конечностной мышечной дистрофией [5], болезнью Шарко-Мари-Тута и другими периферическими миопатиями.

В качестве примера представляем клинический случай ламин-ассоциированной некомпактной кардиомиопатии с сопутствующим миопатическим синдромом.

Пациентка Ж. – 1970 г.р., женщина нормального телосложения, рост 163 см, вес 60 кг. Семейный анамнез отягощен наличием на-

Рисунок 1.
Трансторакальная ЭхоКГ.
Апикальная
четырёхкамерная
проекция. Систолическая
дисфункция левого
желудочка (ФВ ЛЖ –
39%). Выраженная
трабекулярность
верхушечного сегмента
ЛЖ с распространением
на переднебоковую
стенку средних
сегментов, NC/C $\geq 2,1$

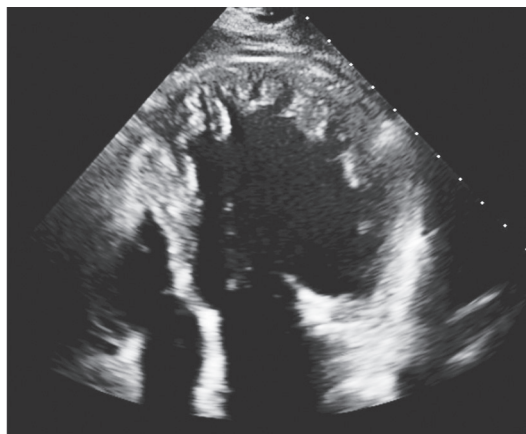


Figure 1.
Transthoracic
echocardiogram.
Apical four-chamber
projection. Systolic
dysfunction of the left
ventricle (LVEF 39%).
Marked trabecular
structure of the LV
apex spreading
to the anterior-lateral wall
in the middle segments,
NC/C ratio > 2.1

рушений ритма сердца у матери и младшей сестры (фибрилляция предсердий). Первые жалобы на сердцебиения, головокружения и слабость появились в возрасте 36 лет. На ЭКГ были выявлены: синусовый ритм, единичные суправентрикулярные экстрасистолы, эпизоды фибрилляции предсердий (ФП) с ЧСС 85 в мин. При ЭхоКГ структурно-функциональной патологии не обнаружено: конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) 48 мм, конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) 29 мм, конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) 123 мл, конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) 47 мл, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 60 %. Через 6 лет в возрасте 42 лет пациентка госпитализирована в Республиканский научно-практический центр “Кардиология” с клиническими признаками сердечной недостаточности, соответствующие ФК III NYHA с жалобами на одышку, приступы удушья по ночам, сердцебиения, пресинкопальные состояния. Перкуторно – расширение границ сердца, разлитой верхушечный толчок, аускультативно – сердечные тоны приглушены, систолический шум на верхушке сердца и над мечевидным отростком. Периферических отеков голеней и стоп не обнаружено, выявлены признаки умеренно выраженной гипотрофии мышц голеней и мышц плечевого пояса с умеренно сниженными периостальными рефлексам.

В возрасте 45 лет у пациентки впервые появилась мышечная слабость, неврологами был верифицирован диагноз: миодистрофия конечностно-поясная Эрбо-Рота с умеренно выраженным проксимальным парапарезом, лёгким дистальным в разгибателях ног. Определить возраст дебюта заболевания сложно, однако слабость, трудности при быстрой ходьбе, беге пациентка испытывала с детства. В возрасте 45 лет по мере прогрессирования заболевания эти симптомы усилились, появились изменения в осанке, и походка стала переваливающаяся.

На ЭКГ регистрировали фибрилляцию предсердий с ЧСС 75–89 уд. в мин, блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса, интервал QTc 430 мс. При ЭхоКГ выявлено снижение ФВ ЛЖ до 39%, умеренная дилатация ЛЖ (КДР ЛЖ 59 мм, КСР ЛЖ 47 мм, КДО ЛЖ 140 мл, КСО ЛЖ 85 мл), митральная регургитация II степени, передне-задний размер правого желудочка (ПЖ) 21 мм, фракционное изменение площади (ФИП) 40%, TAPSE 12 мм, трикуспидальная регургитация II степени, СДЛА 24 мм рт. ст.; диффузный гипокинез и акинез передне-перегородочного, нижнего и средне-перегородочного сегментов ЛЖ; трабекулярное строение верхушки ЛЖ с распространением на передне-боковую стенку и средние сегменты, соотношение NC/C $> 2,1$ (рис. 1).

По данным МРТ выявлены признаки дилатации ЛЖ (КДО 311 мл, КСО 191 мл), систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ 35%) и правого желудочка (ФВ ПЖ 41%), диффузный гипокинез, повышенная трабекулярность верхушки и передне-боковой стенки ЛЖ с соотношением NC/C $> 2,3$, удовлетворяющей критериям НКМП (Petersen) (рис. 2).

При холтеровском мониторировании ЭКГ регистрировали следующие нарушения ритма: постоянная форма ФП со средней ЧСС 69 уд./мин, политопная желудочковая экстрасистолия (ЖЭС > 500 в сутки), 22 пароксизма неустойчивой желудочковой тахикардии с ЧСС 159 в мин., 371 наджелудочковых экстрасистол и частые пароксизмы наджелудочковой тахикардии с ЧСС 135 в мин, эпизоды синусовой брадикардии с ЧСС 36 уд. в мин в дневное время и миграции водителя ритма; эпизоды сино-атриальной блокады II ст. Мобитц 1-2 (паузы 1,5–1,8 с) в дневное время.

При лабораторно-биохимическом исследовании выявлено повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) – 243 U/L и мозгового натрийуретического пептида (BNP) – 213 пг/мл.

При коронарографии видимых патологических изменений коронарных артерий не обнаружено.

С целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) пациентке была выполнена имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора (режим VVIR) и назначена медикаментозная терапия: ингибиторы АПФ (рамиприл 5 мг/сутки), бета-адреноблокаторы (метопролол суccionат 50 мг/сутки), антагонисты альдостерона (верошпирон 25 мг/сутки), диуретики (торасемид 10 мг/сутки) и антикоагулянты (ривароксабан 20 мг). На фоне регулярного приема лекарственных средств при динамическом 5-летнем наблюдении отмечалась положительная динамика: уменьшение одышки и сердцебиения, отсутствие синкопальных состояний. При контрольной ЭхоКГ наблюдали при-

рост ФВ ЛЖ до 50% и уменьшение прогрессирования негативного ремоделирования камер сердца.

Уточнить диагноз позволило генетическое исследование, которое было проведено с согласия пациентки. Методом NGS секвенировано 174 гена, ассоциированных с наследственными заболеваниями миокарда. У пациентки установлено 2 нуклеотидных варианта в гетерозиготе: с.1058A > G (p.Gln353Arg) в 6 экзоне гена *LMNA* и с.3107G > A (p.Gly1036Asp, rs199473022) в 13 экзоне гена *KCNH2*.

Мутация с.1058A > G (p.Gln353Arg) в гене *LMNA* является патогенной, поскольку отсутствует в обширных популяционных исследованиях, но обнаружена в одной из 24 обследованных неродственных семей с генетически подтвержденной ламинаопатией в Японии [1]. Предикторы патогенности *in silico* также указывают на ее диагностическую значимость.

Кроме того, у пациентки обнаружен вариант с неопределенной значимостью (VUS) с.3107G > A (p.Gly1036Asp, rs199473022) в гене *KCNH2*, ассоциированном, прежде всего, с синдромом удлинённого интервала QT (LQT2). Об этом варианте сообщалось ранее у нескольких пациентов с LQT2 в разных исследованиях [6, 7]. Функциональный анализ *in vitro* продемонстрировал некоторое снижение тока калиевого канала в присутствии мутации p.Gly1036Asp [8]. Однако данный вариант зафиксирован в некоторых популяционных исследованиях с низкой частотой 0,0001, что, по-видимому, является косвенным свидетельством его низкой пенетрантности и более мягкого фенотипического проявления. Кроме того, по крайней мере, один из описанных пациентов с LQTS имел дополнительную вероятно патогенную мутацию p.Lys218Glu в гене *KCNQ1*, также ассоциированном с удлинением интервала QT [9]. Исходя из вышесказанного, замена p.Gly1036Asp в гене *KCNH2* может иметь как самостоятельное фенотипическое проявление, так и способна модифицировать и усугублять клинические проявления мутации в гене *LMNA*, приводя к удлинению интервала QT и возникновению жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма, особенно при использовании некоторых лекарственных препаратов, назначения которых следует избегать.

Обсуждение

По результатам проведения ЭхоКГ и МРТ сердца диагноз НКМ у пациентки не вызывал сомнений. Однако наблюдаемое дилатационное ремоделирование сердца с систолической дисфункцией ЛЖ и выявленная мутация с.1058A > G (p.Gln353Arg) в гене *LMNA*, дефекты в котором являются одной из гене-

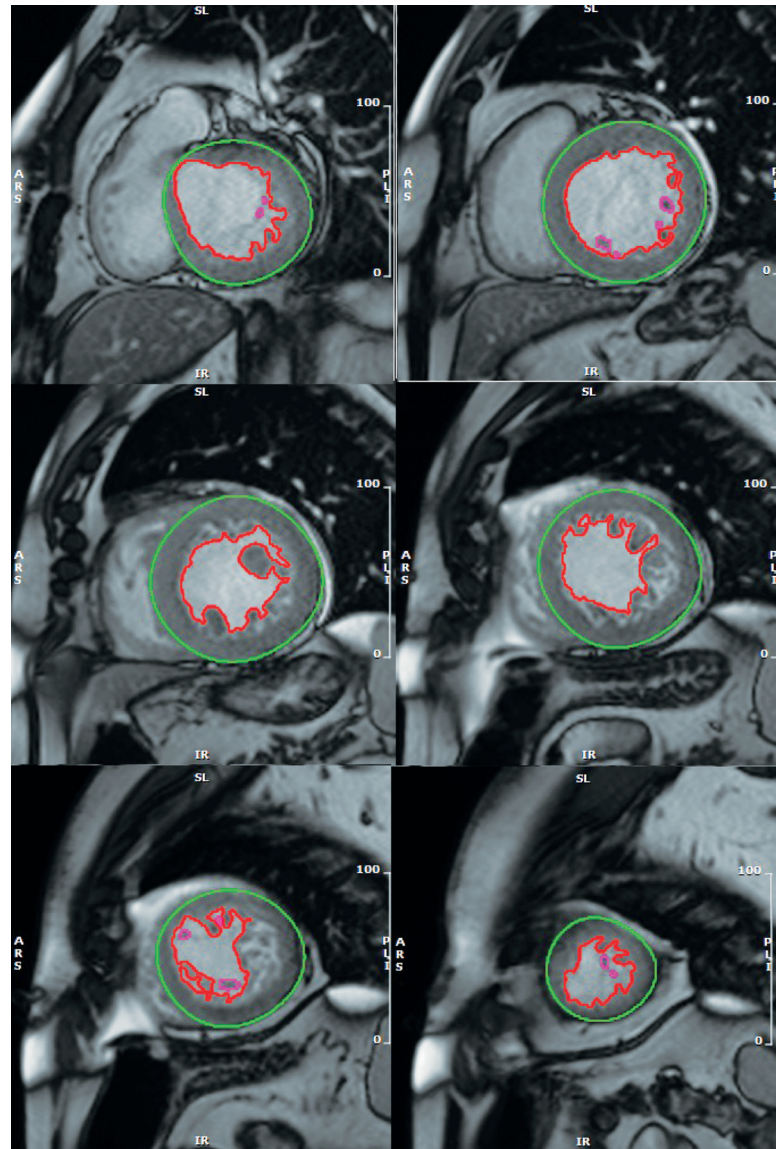


Рисунок 2. МРТ сердца. Дилатационный фенотип НКМП с выраженной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ – 35%). Некомпактный миокард боковой стенки ЛЖ на уровне средних и верхушечных сегментов, NC/C $\geq$ 2,3

Figure 2. MRI of the heart. Dilated phenotype of NCCM with a marked systolic dysfunction (LVEF – 35%). Non-compacted myocardium of the lateral wall of the LV at the level of the middle and apex segments, NC/C > 2.3

тических причин (6–8%) развития ДКМП, побудили к проведению дифференциальной диагностики с данным типом кардиомиопатии. Критерии НКМП у представленной пациентки были подтверждены с помощью двух визуализирующих методов исследования: 1) согласно ЭхоКГ критериям Jenni et al. [10], включающим наличие соотношения некомпактного (NC) и компактного (C) слоев NC/C > 2,0 в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличие более 2-х трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью,

по данным цветного доплеровского анализа; 2) согласно МРТ-критериям (Petersen) [11], включающим конечно-диастолическое соотношение NC/C $\geq 2,3$ в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения и критериям, описанным А. Jaquier [12] при доле некомпактного миокарда $> 20\%$.

Ламинопатии наиболее часто ассоциированы с ДКМП [4]. Однако есть данные о мутации в этом гене и у пациентов с НКМП. По данным исследования среди 95 генотипированных пациентов с НКМП у 5% были идентифицированы патогенные варианты в гене *LMNA* [13]. Проведенные исследования продемонстрировали высокую долю ВСС среди носителей мутаций *LMNA*, 46% погибали внезапно и 12% вследствие прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5].

С 2010 г. обновлены практические рекомендации по генетической диагностике кардиомиопатий с включением специальной позиции по диагностике и лечению ламиноассоциированных кардиомиопатий [14]. Основные положения европейских и американских экспертов совпадают по концепции

выделения ламиноассоциированных кардиомиопатий для обязательного молекулярно-генетического тестирования и в случае ее идентификации, ранней имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для профилактики ВСС.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай подтверждает представления о том, что ламинопатии наряду с миопатическим симптомокомплексом сопровождаются жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма, синдромом некомпактного миокарда, а также крайне неблагоприятным прогнозом заболевания, что требует профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Молекулярно-генетическое исследование необходимо для подтверждения и уточнения диагноза ламинопатии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Astejada M.N., Goto K., Nagano A., Ura S., Noguchi S., Nonaka I., Nishino I., Hayashi Y.K. Emerinopathy and laminopathy clinical, pathological and molecular features of muscular dystrophy with nuclear envelopathy in Japan. *Acta Myol*, 2007, vol. 26, no. 3, pp. 159–164.
2. Worman H.J. Nuclear lamins and laminopathies. *J Pathol*, 2012, vol. 226, no. 2, pp. 316–325. DOI: 10.1002/path.2999.
3. Worman H.J., Bonne G. "Laminopathies": a wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res*, 2007, vol. 313, no. 10, pp. 2121–2133. DOI: 10.1016/j.yexcr.2007.03.028.
4. Parks S.B., Kushner J.D., Nauman D., Burgess D., Ludwigsen S., Peterson A., Li D., Jakobs P., Litt M., Porter C.B., Rahko P.S., Hershberger R.E. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2008, vol. 156, no. 1, pp. 161–169. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.01.026.
5. van Rijsingen I.A., Arbustini E., Elliott P.M., Mogensen J., Hermans-van Ast J.F., van der Kooi A.J., van Tintelen J.P., van den Berg M.P., Pilotto A., Pasotti M., Jenkins S., Rowland C., Aslam U., Wilde A.A., Perrot A., Pankuweit S., Zwinderman A.H., Charron P., Pinto Y.M. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 59, no. 5, pp. 493–500. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.078.
6. Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., Ackerman M.J. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 2005, vol. 2, no. 5, pp. 507–517. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.01.020.
7. Schmitt J., Baumann S., Klingenhoben T., Richter S., Duray G., Hohnloser S.H., Ehrlich J.R. Assessment of microvolt T-wave alternans in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2009, vol. 14, no. 4, pp. 340–345. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2009.00323.x.
8. Biliczki P., Girmatsion Z., Harenkamp S., Anneken L., Brandes R.P., Varro A., Marschall C., Herrera D., Hohnloser S.H., Nattel S., Ehrlich J.R. Cellular properties of C-terminal KCNH2 long QT syndrome mutations: description and divergence from clinical phenotypes. *Heart Rhythm*, 2008, vol. 5, no. 8, pp. 1159–1167. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.04.016.
9. Steffensen A., Refaat M., David J.P., Mujezinovic A., Calloe K., Wojciak J., Nussbaum R.L., Scheinman M.M., Schmitt N. High incidence of functional ion-channel abnormalities in a consecutive Long QT cohort with novel missense genetic variants of unknown significance. *Sci Rep*, 2015, no. 5, pp. 10009. DOI: 10.1038/srep10009.
10. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, 2001, vol. 86, no. 6, pp. 666–671.
11. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., Robson M.D., Francis J.M., Anderson R.H., Watkins H., Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 46, no. 1, pp. 101–115. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045.
12. Jaquier A., Thuny F., Jop B., Giorgi R., Cohen F., Gaubert J.Y., Vidal V., Bartoli J.M., Habib G., Moulin G. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 9, pp. 1098–1104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp595.
13. Sedaghat-Hamedani F., Haas J., Zhu F., Geier C., Kayvanpour E., Liss M., Lai A., Frese K., Pribe-Wolferts R., Amr A., Li D.T., Samani O.S., et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, no. 46, pp. 3449–3460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx545.
14. Charron P., Arad M., Arbustini E., Basso C., Bilinska Z., Elliott P., Helio T., Keren A., McKenna W.J., Monserrat L., Pankuweit S., Perrot A., Rapezzi C., Ristic A., Seggewiss H., van Langen I., Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 22, pp. 2715–2726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq271.

Поступила 10.01.2022