

Комплексный фенотип при кардиомиопатиях: клинические и генетические особенности

Шестак А.Г.¹, Букаева А.А.¹, Благова О.В.², Лутохина Ю.А.², Поляк М.Е.¹, Дземешкевич С.Л.¹, Заклязьминская Е.В.¹

1 — ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
119991, г.Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2

2 — Факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
119435, г.Москва, Б.Пироговская ул., 6, стр.1

Первичные кардиомиопатии (КМП) относятся к прогрессирующим заболеваниям миокарда, характеризующимся разнообразием симптомов и риском внезапной сердечной смерти. Признаки сочетаний КМП (комплексные фенотипы) все чаще диагностируются в клинике. Клиническое и генетическое обследование было выполнено 186 пациентам, у 9 (4,8%) пробандов выполнялись диагностические критерии сразу двух типов КМП. Потенциально патогенные генетические варианты, ассоциированные с развитием исследуемых типов КМП, были обнаружены как в десмосомных, так и в саркомерных генах у 4 из 9 пробандов.

Ключевые слова: комплексный фенотип, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, синдром некомпактного миокарда левого желудочка, ДНК-диагностика, NGS

Для цитирования: Шестак А.Г., Букаева А.А., Благова О.В., Лутохина Ю.А., Поляк М.Е., Дземешкевич С.Л., Заклязьминская Е.В. Комплексный фенотип при кардиомиопатиях: клинические и генетические особенности. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 11-13.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.11-13

Автор для корреспонденции: Шестак Анна Геннадьевна, e-mail: anna.shestak87@gmail.com

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФ № 16-15-10421.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Complex phenotype in cardiomyopathies: clinical and genetic features

Shestak A.G.¹, Bukayeva A.A.¹, Blagova O.V.², Lutokhina Yu.A.², Polyak M.E.¹, Dzemeshkevich S.L.¹, Zaklyazminskaya E.V.¹

1 — Petrovsky National Research Centre of Surgery
Abrikosovsky per. 2, Moscow, 119991, Russia

2 — Department of Cardiology of the V.N.Vinogradov Faculty therapeutic clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
B.Pirogovskaya str. 6/1, Moscow, 119435, Russia

Primary cardiomyopathies (CM) are progressive myocardial disorders characterized by variable symptoms and risk of sudden cardiac death. Combination of signs of different CM types are often diagnosed during clinical survey. Clinical and genetic examinations were performed for 186 patients; in 9 (4.8%) probands the diagnostic criteria of two different types of CM were fulfilled. Potentially pathogenic genetic variants associated with both CM types were found in desmosomal and sarcomeric genes in 4 of 9 our probands.

Keywords: complex phenotype, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, left ventricular noncompaction, DNA diagnostics, NGS.

For citation: Shestak A.G., Bukayeva A.A., Blagova O.V., Lutokhina Yu.A., Polyak M.E., Dzemeshkevich S.L., Zaklyazminskaya E.V. Complex phenotype in cardiomyopathies: clinical and genetic features. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 11-13. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.11-13

Corresponding author: Shestak Anna, e-mail: anna.shestak87@gmail.com

Funding. Russian Science Foundation grant №16-15-10421.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Первичные кардиомиопатии (КМП) относятся к прогрессирующим заболеваниям миокарда, характеризующимся разнообразием симптомов и риском внезапной сердечной смерти. Благодаря

развитию клинико-инструментальных методов диагностики признаки сочетаний разных типов КМП (комплексные фенотипы) все чаще диагностируются в клинике. На сегодняшний день встречаемость таких

заболеваний, как аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) и синдром некомпактного миокарда левого желудочка (СНМЛЖ) достоверно не определена: для АКПЖ частота встречаемости в общей популяции варьирует от 1:5000 до 1:2000; частота СНМЛЖ среди взрослых пациентов, направленных на эхокардиографическое обследование, колеблется в пределах 0,014-1,3%. В литературе встречаются лишь несколько описаний клинических случаев сочетания АКПЖ+СНМЛЖ, часто без результатов генетического тестирования.

Целью работы было изучение клинических особенностей и спектра генетических вариантов у пациентов с комплексным фенотипом АКПЖ+СНМЛЖ.

Материалы и методы

Клинико-инструментальное обследование (ЭКГ, Эхо-КГ, 24-ХМ; МРТ сердца (у части больных), биопсия миокарда (у части больных)) и медико-генетическое консультирование было проведено 186 пациентам. Поиск генетических вариантов у пробандов с комплексным фенотипом АКПЖ+СНМЛЖ осуществляли методом высокопроизводительного полупроводникового секвенирования на платформе PGM IonTorrent (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием 2-ух Ampliseq панелей генов. Панель генов АКПЖ включала в себя 16 генов: *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, *JUP*, *TMEM43*, *TGFB3*, *PLN*, *LMNA*, *DES*, *CTTNA3*, *EMD*, *SCN5A*, *LDB3*, *CRYAB*, *FLNC*. Панель генов СНМЛЖ включала в себя 10 генов: *MYH7*, *MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*, *TNNT2*, *TNNI3*. Среднее покрытие кодирующих и прилежащих интронных областей генов составило 91,9%/95,5% для панелей АКПЖ/СНМЛЖ. В одном образце ДНК пробанда (post mortem) было проведено полноэкзомное секвенирование на приборе Illumina NovaSeq 6000 (Illumina Inc., USA). Валидацию генетических находок осуществляли методом прямого двунаправленного секвенирования по Сэнгеру. Для оценки потенциального клинического значения все выявленные генетические варианты с частотой минорного аллеля <5%, указанной в базах данных GnomAD, Exome Sequencing Project, 1000 Genomes, были охарактеризованы *in silico* с использованием рекомендаций ACMG [1], POMG [2].

Результаты

Комплексный фенотип АКПЖ+СНМЛЖ был выявлен у 9 (4,8%) из 186 пробандов. В выборке АКПЖ такие пациенты составили 12,8%, в выборке

СНМЛЖ – 7,2%. Потенциально патогенные варианты (IV-V классов патогенности) и варианты неясного клинического значения (VUCSes, III класс патогенности), в нашей выборке пациентов были обнаружены как в десмосомных генах, ассоциированных преимущественно с АКПЖ, так и в не-десмосомных генах (саркомерных и др. генах), ассоциированных с СНМЛЖ. Варианты IV-V классов патогенности были выявлены у 4-х пробандов: в гене *DSP* (c.1141-2A>G; c.3582delinsAATATAGT), и в саркомерных генах *MYH7* (c.728G>A, p.R243H) и *MYBPC3* (c.3697C>T, p.Q1233*). Фенотип пациента с сочетанием АКПЖ+СНМЛЖ и выявленными генетическими вариантами в генах саркомерных белков подробно был описан в статье [3]. У пробандов были выявлены VUCSes в десмосомных генах (*DSP* c.2622C>G (p.I874M); *DSC2* c.1436G>A (p.R479H)), и в не-десмосомных генах (*MYH7* c.709C>T (p.R237W); *LDB3* c.1051A>G (p.T351A)). По результатам полноэкзомного секвенирования образца умершего пациента был выявлен VUCS c.86160A>T (p.E28720D) в гене *TTN*, оценка функциональной значимости которого требует дополнительного исследования. Были выявлены вероятно доброкачественные генетические варианты I-II классов патогенности, которые в настоящей работе не приводятся.

Выводы

Комплексный фенотип АКПЖ+СНМЛЖ был выявлен у 9 (4,8%) из 186 пробандов. Потенциально патогенные генетические варианты были обнаружены как в десмосомных, так и в саркомерных генах у 4 из 9 пробандов. Результаты ДНК-диагностики учитывались при выборе тактики лечения таких больных, в том числе при оценке риска внезапной сердечной смерти.

Литература

1. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector ., Voelkerding K., Rehm H.L. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405–424.
2. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Зажлязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019; 18(2): 3–23.

- Поляк М.Е., Букаева А.А., Шестак А.Г., Благова О.В., Свешников А.В., Лутохина Ю.А., Недоступ А.В., Заклязьминская Е.В. Сочетание двух мутаций у больной с аритмической формой синдрома некомпактного миокарда левого желудочка. *Российский кардиологический журнал* 2016;(10):98–104.

References

- Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector ., Voelkerding K., Rehm H.L. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405–424.
- Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2). [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2019; 18(2): 3–24. (In Russ.)
- Polyak M.E., Bukaeva A.A., Shestak A.G., Blagova O.V., Sveshnikov A.V., Lutokhina Yu.A., Nedostup A.V., Zaklyazminskaya E.V. Sochetaniye dvukh mutatsiy u bol'noy s aritmicheskoy formoy sindroma nekompaktnogo miokarda levogo zheludochka [Combination of two mutations in patient with arrhythmic form of left ventricular noncompaction]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian journal of cardiology]* 2016; (10):98–104. (In Russ.)