

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.127-005.8

Е.В. Борисова, С.А. Глебова, П.С. Козлов, Е.П. Бурлаченко

Выраженная дилатация правого предсердия как нетипичный дебют кардиомиопатии, вызванной нарушением в гене LMNA

АО «КардиоКлиника», ул. Кузнецовская, 25А, Санкт-Петербург, 196105, Российская Федерация

Борисова Екатерина Викторовна, доктор мед. наук, врач-кардиолог, главный врач, генеральный директор, orcid.org/0000-0002-0960-9627

Глебова Светлана Анатольевна, канд. мед. наук, врач-кардиолог, orcid.org/0000-0003-1627-587X

Козлов Павел Станиславович, канд. мед. наук, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, orcid.org/0000-0001-5886-7908

Бурлаченко Евгений Петрович, врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики, orcid.org/0000-0002-1267-3590

Мутация гена LMNA, который кодирует два главных ламинных белка А и С, вызывает целый спектр болезней, называемых ламинопатиями и включающих в себя дилатационную кардиомиопатию, различные типы мышечных дистрофий, липодистрофию, акрогерию и прогерию. Поражение сердечной мышцы при мутациях в гене LMNA в зарубежной литературе описывается как “lamin A/C heart disease”. Типичное течение данного заболевания включает следующие этапы: наджелудочковые экстрасистолы, наджелудочковые аритмии, патологию проводящей системы сердца, гипокинетическую кардиомиопатию без дилатации и дилатационную кардиомиопатию. Однако в ряде случаев симптомы могут появляться беспорядочно или в комбинации.

В статье представлен случай поздней диагностики ламинопатии, проявившейся как кардиомиопатия, миопатия и парциальная семейная липодистрофия. Особенность кардиомиопатии заключается в том, что при дилатации всех четырех камер наиболее выражена дилатация правого предсердия. Генетический анализ выявил нарушения в нуклеотидной последовательности в генах LMNA, ANO5, MYPN.

Ключевые слова: ламинопатия; дилатационная кардиомиопатия; аритмии; семейная частичная липодистрофия.

Для цитирования: Борисова Е.В., Глебова С.А., Козлов П.С., Бурлаченко Е.П. Выраженная дилатация правого предсердия как нетипичный дебют кардиомиопатии, вызванной нарушением в гене LMNA. *Креативная кардиология*. 2020; 14 (4): 401–6. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-4-401-406

Для корреспонденции: Борисова Екатерина Викторовна, e-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.11.2020
Принята к печати 30.11.2020

Е.В. Борисова, С.А. Глебова, П.С. Козлов, Е.П. Бурлаченко

Dilatation of the right atrium as atypical debut of cardiomyopathy caused by lamin A/C (LMNA) mutation

KardioKlinika, Saint-Petersburg, ulitsa Kuznetsovskaya, 25A, 196105, Russian Federation

Ekaterina V. Borisova, Dr. Med. Sc., Cardiologist, Chief Physician, General Director, orcid.org/0000-0002-0960-9627

Svetlana A. Glebova, Cand. Med. Sc., Cardiologist, orcid.org/0000-0003-1627-587X

Pavel S. Kozlov, Cand. Med. Sc., Cardiologist, Functional Diagnostics Physician, orcid.org/0000-0001-5886-7908

Evgeniy P. Burlachenko, Radiologist, Head of Department of Radiation Diagnostics, orcid.org/0000-0002-1267-3590

Mutation in the LMNA gene, which encodes the two main lamin A and C, cause a spectrum of diseases, called laminopathies, including dilated cardiomyopathy, myopathy, lipodystrophy, akrogeria and progeria. A typical progression lamin A/C heart disease might be from premature atrial contractions to atrial arrhythmias, to cardiac conduction disease, to hypokinetic non-dilated cardiomyopathy and to dilated cardiomyopathy, but features may

present “out-of-order” and in combination. We present the case of a late diagnosis of laminopathy, manifested dilated cardiomyopathy, myopathy and partial lipodystrophy. Cardiomyopathy was presented severe dilatation right atrium with mildly dilated another chambers. Genetic testing identified LMNA, ANO5 and MYPN mutation.

Keywords: ламинопатия; дилатационная кардиомиопатия; аритмии; семейная частичная липодистрофия.

For citation: Borisova E.V., Glebova S.A., Kozlov P.S., Burlachenko E.P. Dilatation of the right atrium as atypical debut of cardiomyopathy caused by lamin A/C (LMNA) mutation. *Creative Cardiology*. 2020; 14 (4): 401–6 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-4-401-406

For correspondence: Ekaterina V. Borisova, e-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received November 20, 2020

Accepted November 30, 2020

Введение

История изучения ламинопатий насчитывает уже 20 лет, однако широкий спектр их клинических проявлений часто приводит к несвоевременной диагностике. Ламинопатии ассоциированы с высоким риском развития внезапной смерти (до 46%), что требует пристального внимания клиницистов к данной проблеме [1].

Ядерная ламина – это белковая «сетка», выполняющая функцию каркаса ядра клетки и определяющая его размер и форму. Она состоит из четырех ламиновых белков A, B1, B2, C, которые способны полимеризоваться и образовывать организованную сеть, лежащую в основе внутренней мембраны ядра в большинстве соматических клеток. Белки A и C кодирует ген LMNA, мутация которого вызывает целый спектр болезней, называемых ламинопатиями и включающих дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), различные типы мышечных дистрофий, липодистрофию, акрогерию и прогерию [2].

В 1999 г. французские ученые впервые выявили первые четыре разновидности мутаций в гене LMNA у пациентов, страдающих нейромышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса. У всех этих пациентов наблюдалась характерная триада симптомов: ранние контрактуры сухожилий, мышечная слабость в плечевых и бедренных группах мышц и ДКМП с нарушениями в проводящей системе сердца. Авторы сделали вывод, что мутации в ядерной ламине являются причиной наследственных мышеч-

ных заболеваний [3]. В этом же году американские ученые опубликовали работу, демонстрирующую 5 новых мутаций гена LMNA у 11 пациентов, страдающих мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса аутосомно-доминантного типа. Данные мутации авторы связали с ДКМП и поражением проводящей системы сердца у этих пациентов [4]. На сегодняшний день известно несколько сотен мутаций в данном гене.

Поражение сердечной мышцы при мутациях в гене LMNA в зарубежной литературе описывается как “lamin A/C heart disease”. Клинические проявления этих мутаций разнообразны – от отсутствия видимых кардиологических заболеваний до изолированной дилатации желудочков, аритмогенной кардиомиопатии, гипокинетической кардиомиопатии без дилатации [5]. Безусловно, стадия снижения фракции выброса (ФВ) обычно ассоциирована с дилатацией левого желудочка (ЛЖ), но в некоторых ситуациях (например, у носителей мутаций в генах ламина A/C) дилатация ЛЖ может отсутствовать. Именно поэтому в 2016 г. эксперты предложили новый промежуточный фенотип ДКМП – гипокинетическую кардиомиопатию без дилатации желудочков – HNDC или DCM [ND-H] [6].

Заболевания сердца, связанные с патологией ламина A/C, относятся к злокачественным, так как проявляются сердечной недостаточностью, часто требующей трансплантации сердца, желудочковыми аритмиями, нарушениями проводящей системы, а также сопряжены с высоким рис-

ком внезапной смерти [7]. Несмотря на то что болезни сердца, связанные с патологией ламина А/С (lamin heart), протекают тяжело и у мужчин, и у женщин, более злокачественные фенотипы и более тяжелые исходы описаны у мужчин.

Считается, что 10% всех ДКМП обусловлены мутацией в гене LMNA. Поэтому эксперты выделили основные факторы, которые указывают на генетическую причину заболевания, например:

- семейные дефекты проводимости (атриовентрикулярная (АВ) блокада различной степени, внутрижелудочковые блокады);

- скелетно-мышечная семейная патология (мышечная слабость, повышение креатинфосфокиназы);

- жизнеопасные желудочковые тахикардии или семейные случаи внезапной сердечной смерти (ВСС) в возрасте до 45 лет;

- специфические псевдоинфарктные изменения электрокардиограммы (ЭКГ)/эхокардиограммы (ЭхоКГ) в области задне/нижнебоковых сегментов ЛЖ (аномальный зубец Q/акинезия миокарда) [3].

Пациенты, у которых наблюдаются данные признаки, должны быть своевременно направлены к врачу-генетику. В настоящее время польза традиционной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у таких пациентов не изучена. Бета-блокаторы могут улучшить состояние и снизить риск развития жизнеугрожающих аритмий, однако они увеличивают риск развития нарушений проводящей системы сердца. LMNA – один из первых генов, включенных в алгоритм стратификации риска внезапной смерти [8]. Профилактическая имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) может быть полезна у пациентов с прогрессирующими нарушениями проводящей системы сердца и дисфункцией левого желудочка.

Липодистрофия, характерная для мутации в гене LMNA, представляет собой семейную частичную липодистрофию II типа. При данной форме липодистрофии

у пациентов нормальное распределение жировой ткани в детстве, а в периоде пубертата жировая ткань исчезает с туловища и конечностей и накапливается области лица и шеи [9].

Описание случая

Пациентка, 28 лет, жалоб не предъявляла. При плановом профилактическом осмотре было выявлено увеличение тени сердца, в связи с чем рекомендовано выполнение ЭхоКГ и консультация кардиолога. При объективном осмотре обращал на себя внимание низкий процент жировой ткани в области туловища и конечностей, отмечались выраженная рельефность мускулатуры при незначительном снижении мышечной силы, «широкая шея» (за счет выраженной аккумуляции жировой ткани в данной области). Складывалось впечатление о псевдогипертрофии мышц плечевого пояса и голени (рис. 1, 2). Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 49 уд/мин. Тоны сердца звучные, слабый систолический шум у основания мечевидного отростка. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. При детальном расспросе пациентка сообщила, что рельефность мускулатуры и редкий пульс отмечаются у нее с подросткового возраста. По данному



Рис. 1. Псевдогипертрофия мышц голени



Рис. 2. Типичное перераспределение жировой ткани, аккумуляция в области шеи

поводу обращались к педиатру, патологии не выявлено.

Спортом пациентка никогда не занималась. Дальнейшее обследование включало в себя проведение ЭКГ. Выявлена АВ-блокада III ст. с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 49 в мин (рис. 3).

При выполнении ЭхоКГ отмечались значительное увеличение правого предсердия (ПП) (86×75 мм, 190 мл), умеренное увеличение левого предсердия (ЛП) (передне-задний размер 45 мм), умеренное увеличение правого желудочка (ПЖ), трикуспидальная регургитация II ст. (рис. 4). Расчетное давление в легочной артерии 45 мм рт. ст. Размеры ЛЖ находились на верхней границе нормы. Глобальная сократительная способность ЛЖ сохранена. Митральная регургитация физиологическая. Патологические потоки через межжелудочковую и межпредсердную перегородки не визуализировались. Для уточнения диагноза была проведена компьютерная томография (КТ) сердца.

На КТ сердца было подтверждено увеличение правого предсердия, его относительные размеры – $85 \times 78 \times 93$ мм. Остальные камеры увеличены, однако умеренно относительно правого предсердия (рис. 5).

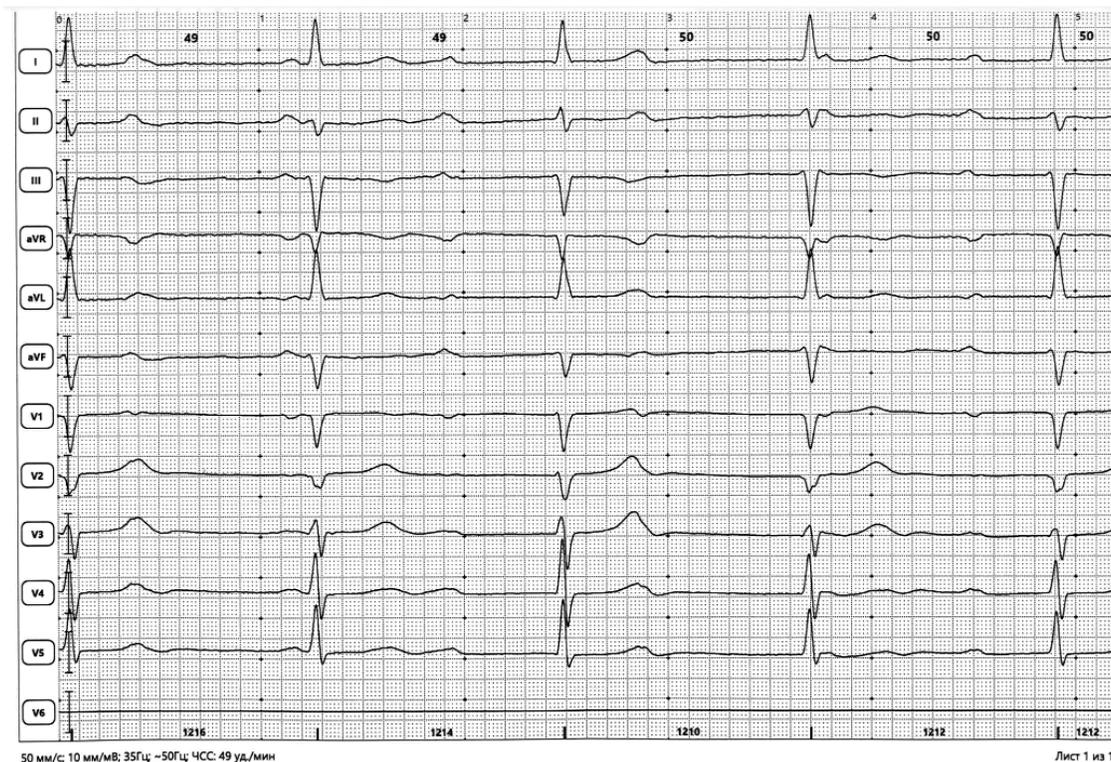


Рис. 3. Электрокардиограмма: АВ-блокада III ст. с ЧЖС 49 в мин

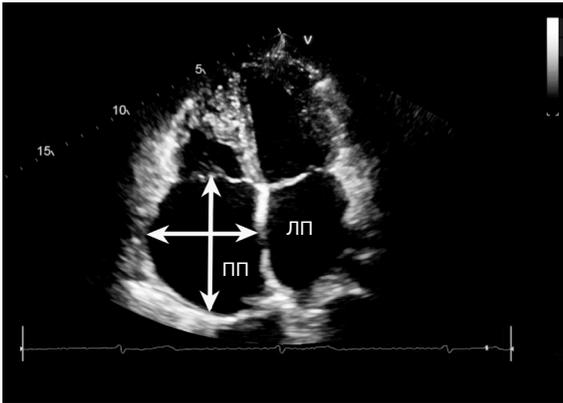


Рис. 4. Эхокардиограмма, 4-камерная проекция. Выраженная дилатация правого предсердия (86 × 75 мм)

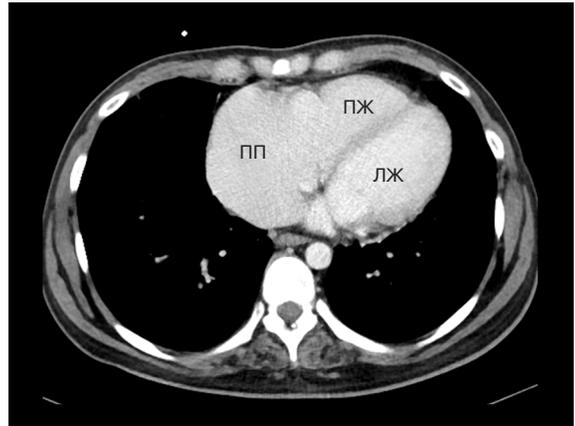


Рис. 5. Компьютерная томография грудной клетки, аксиальная проекция

Данных за аномалии легочных вен не получено (рис. 6). Для исключения сообщения между полостями сердца методом гибридной визуализации был рассчитан

показатель Q_p-Q_s , который оказался равен 1, что позволило исключить наличие внутрисердечного шунта. Размеры выходных трактов аорты и легочной артерии

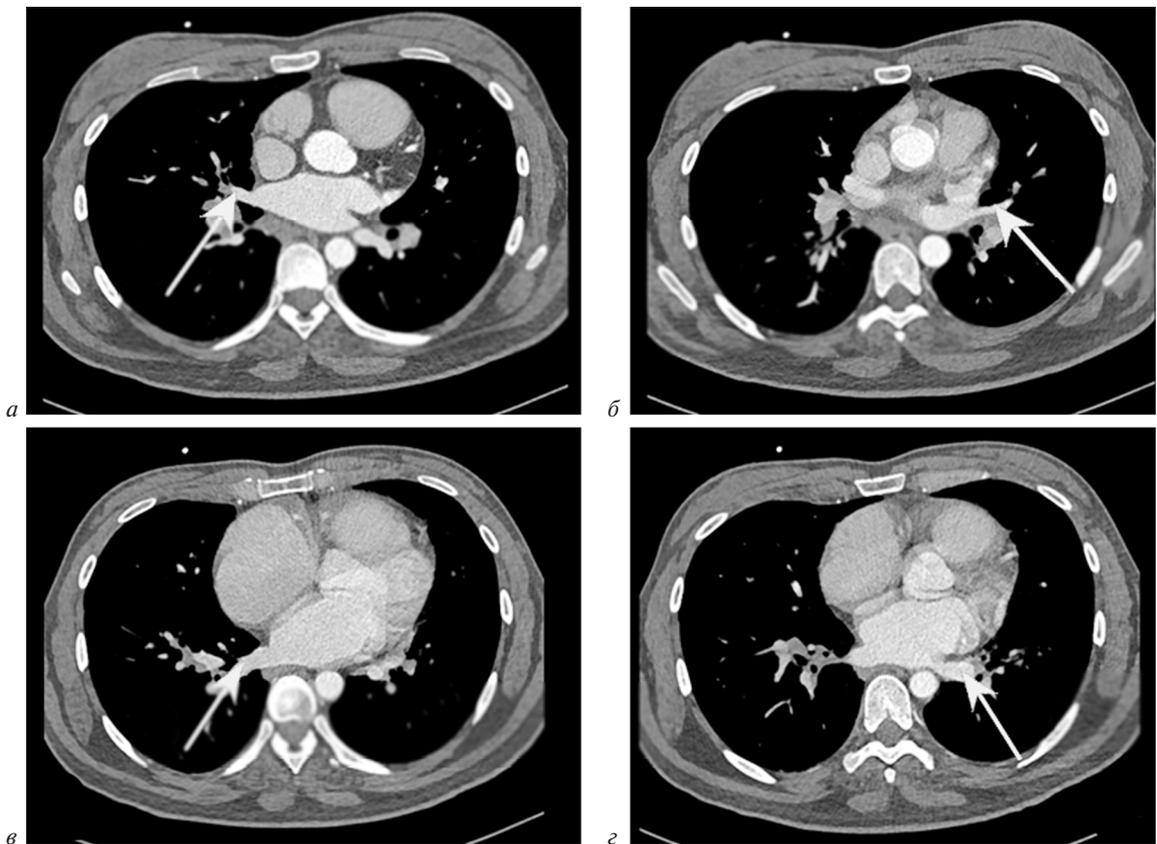


Рис. 6. Компьютерная томография грудной клетки, аксиальная проекция:

а — правая нижняя легочная вена; б — левая нижняя легочная вена; в — правая верхняя легочная вена; г — левая верхняя легочная вена

были определены с помощью КТ сердца. Интегралы линейных скоростей через клапаны были получены доплеровским методом при проведении ЭхоКГ.

В биохимическом анализе крови было выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы до 1521 ЕД/л. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлено увеличение обоих желудочков с сохранением их сократительной способности (конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ 213 мл, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ 95 мл, ФВ ЛЖ 56%, КДО ПЖ 254 мл, КСО ПЖ 128 мл, ФВ ПЖ 50%).

Заключение

Отмечаются МР-признаки дилатации всех камер сердца, наиболее выражено — правого предсердия. Дополнительно пациентке была выполнена липидограмма, в которой не было выявлено нарушений. В связи с сочетанием идиопатического увеличения правых камер сердца с АВ-блокадой III ст., патологией мышц и нарушением распределения жировой ткани пациентка была направлена на консультацию к генетику. При проведении генетического анализа были выявлены нарушения в нуклеотидной последовательности в генах LMNA, ANO5, MYPN.

Кардиомиопатия, обусловленная мутациями ядерного гена ламина (LMNA), часто ассоциирована с нарушениями сердечного ритма, проводимости и различными скелетно-мышечными расстройствами. Мутации в гене ANO5 служат причиной развития поясно-конечностных мышечных дистрофий. Мутации в гене MYPN являются причиной развития миопатий. Пациентка была направлена на консультацию к аритмологу для решения вопроса о постановке ЭКС.

Особенностью данного случая является выраженное расширение правого предсердия при умеренном увеличении остальных камер сердца.

Литература/References

1. Van Berlo J.H., de Voogt W.G., van der Kooij A.J., van Tintelen J.P., Bonne G., Yaou R.B. et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J. Mol. Med. (Berl)*. 2005; 83 (1): 79–83. DOI: 10.1007/s00109-004-0589-1
2. Charron P., Arbustini E., Bonne G. What should the cardiologist know about lamin disease? *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2012; 1 (1): 22–8. DOI: 10.15420/aer.2012.1.1.22
3. Bonne G., Di Barletta M.R., Varnous S., Bécaune H.M., Hammouda E.H., Merlini L. et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nature Genet.* 1999; 21: 285–8. DOI: 10.1038/6799
4. Fatkin D., MacRae C., Sasaki T., Wolff M.R., Porcu M., Frenneaux M. et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1715–24. DOI: 10.1056/NEJM199912023412302
5. Captur G., Arbustini E., Bonne G., Syrris P., Mills K., Wahbi K. et al. Lamin and the heart. *Heart.* 2018; 104: 468–79. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312338
6. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E., Adler Y., Anastakis A., Böhm M. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 2016. 14; 37 (23): 1850–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727
7. Kayvanpour E., Sedaghat-Hamedani F., Amr A., Lai A., Haas J., Holzer D.B. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin. Res. Cardiol.* 2017; 106 (2): 127–39. DOI: 10.1007/s00392-016-1033-6
8. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al.; ESC Scientific Document Group. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
9. Jeru S., Vatié C., Vantighem M., Lascols O., Vigouroux C. LMNA-associated partial lipodystrophy: anticipation of metabolic complications. *J. Med. Genet.* 2017; 54 (6): 413–16. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104437