



Комиссарова С.М.¹, Ребеко Е.С.¹, Ринейская Н.М.¹ ✉, Проценко Е.Ю.¹, Чакова Н.Н.²,
Долматович Т.В.², Гусина А.А.³

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Клинический случай катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии с транзиторным удлинением интервала QT у родственников с мутацией в гене RYR2

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Комиссарова С.М. – концепция и дизайн статьи; Ребеко Е.С. – набор клинического материала, динамическое наблюдение за состоянием пациентки; Ринейская Н.М. – обзор литературы, оформление статьи; Чакова Н.Н. – проведение и интерпретация результатов генетического анализа матери пробанда; Долматович Т.В. – проведение и интерпретация результатов генетического анализа матери пробанда; Гусина А.А. – проведение и интерпретация результатов генетического анализа пробанда.

Информированное согласие: получено информированное согласие пациента на опубликование своих данных в открытой печати, копия которого находится в редакции.

Подана: 04.02.2022

Принята: 26.05.2022

Контакты: nadya.rin@gmail.com

Резюме

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) и синдром удлинённого интервала QT (LQTS) являются двумя различными каналопатиями, проявляющимися преимущественно у молодых пациентов при структурно нормальном сердце сходной клинической картиной, но с разным клиническим течением.

Авторы представляют клинический случай атипичной КПЖТ у родственников пациентов, характеризующейся транзиторным удлинением интервала QT без связи с физической нагрузкой. У 8-летнего пробанда с рецидивирующими синкопальными состояниями на фоне полиморфной желудочковой тахикардии с транзиторным удлинением интервала QT развилась фибрилляция желудочков (ФЖ) и внезапная сердечная смерть (ВСС). У его 32-летней матери также наблюдались синкопальные состояния, эпизоды полиморфной ЖТ с транзиторным удлинением интервала QT и вероятностью наличия LQTS по шкале Шварца 5,0 балла, что позволило установить диагноз LQTS. Пациентке был имплантирован ИКД с целью первичной профилактики ВСС. При молекулярно-генетическом исследовании у матери и сына обнаружена вероятно патогенная мутация в гене RYR2, описанная ранее у пациентов с КПЖТ.

Таким образом, под маской транзиторного удлинения интервала QT может скрываться диагноз КПЖТ, поэтому требуется внимательное рассмотрение клинических данных и обязательное генотипирование пациента. Хотя лечение обеих каналопатий одинаковое, клинические исходы различны, так как КПЖТ проявляется более злокачественным клиническим течением.

Ключевые слова: катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, транзиторное удлинение интервала QT, мутация в гене RYR2

Komissarova S.¹, Rebeko E.¹, Rineiska N.¹ ✉, Protsenko E.¹, Chakova N.², Dolmatovich T.², Gusina A.³

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

A Clinical Case of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia with Transient Prolongation of the QT Interval in Relatives with the Mutation in the RYR2 Gene

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Komissarova S. – concept and design of the article; Rebeko E. – clinical follow-up of patient; Rineiska N. – literature review, design of the article; Chakova N. – conducting and interpreting the results of genetic analysis of the proband mother; Dolmatovich T. – conducting and interpreting the results of genetic analysis of the proband mother; Gusina A. – conducting and interpreting the results of genetic analysis of the proband.

Informed consent: informed consent was obtained from the patient for the publication of his data in the open press, a copy of which is in the editorial office.

Submitted: 04.02.2022

Accepted: 26.05.2022

Contacts: nadya.rin@gmail.com

Abstract

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) and long QT syndrome (LQTS) are two different channelopathies, manifested mainly in young patients with a structurally normal heart with similar clinical manifestations, but with a different clinical course.

The authors present a clinical case of atypical CPVT in related patients characterized by transient prolongation of the QT interval without connection with physical exertion. An 8-year-old proband with recurrent syncopal conditions against the background of polymorphic ventricular tachycardia with transient prolongation of the QT interval developed ventricular fibrillation (VF) and sudden cardiac death (SCD). His 32-year-old mother also had syncopal episodes, episodes of polymorphic VT with transient prolongation of the QT interval and a probability of having LQTS on the Schwartz scale of 5.0 points, which allowed the diagnosis of LQTS to be established. The patient was implanted with an ICD for the purpose of primary prevention of SCD. The genetic study of the mother and son revealed a likely pathogenic mutation in the RYR2 gene, previously described in patients with CPVT.

Thus, under the mask of a transient prolongation of the QT interval, the diagnosis of CPVT may be hidden, therefore, careful consideration of clinical data and mandatory genotyping of the patient is required. Although the treatment of both channelopathies is

the same, the clinical outcomes are different and CPVT is manifested by a more malignant clinical course.

Keywords: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, transient prolongation of the QT interval, mutation in the RYR2 gene

■ ВВЕДЕНИЕ

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) является потенциально летальным наследственным аритмическим синдромом, проявляющимся двунаправленной или полиморфной желудочковой тахикардией, вызванной физической нагрузкой или эмоциональным стрессом [1]. При уровне смертности 30–50% к возрасту 35 лет КПЖТ является одной из наиболее злокачественных сердечных каналопатий, проявляющихся преимущественно у молодых пациентов при структурно нормальном сердце [2]. Сообщается, что частота КПЖТ достигает 1 : 10 000, но ее фактическая распространенность неизвестна [3].

Патогенные мутации в гене RYR2 были идентифицированы почти у 60% пациентов с КПЖТ [4]. Канал сердечного рианодинового рецептора, кодируемый геном RYR2, предназначен для высвобождения кальция и локализован на мембране саркоплазматического ретикулума. Мутации в гене RYR2 с усилением функции вызывают аномальный выход кальция из саркоплазматического ретикулума, что приводит к задержке деполяризации и желудочковым аритмиям, наблюдаемым при КПЖТ [5, 6]. В течение нескольких лет мутации в гене RYR2 считались специфическими только для КПЖТ. Однако высокопроизводительное секвенирование нового поколения (NGS) позволило идентифицировать мутации в этом гене и при других заболеваниях, таких как синдром удлиненного интервала QT (LQTS) [7] и идиопатическая фибрилляция желудочков (ФЖ) [8].

Симптомы КПЖТ с транзиторным удлинением интервала QT и LQTS, особенно при LQTS типа 1, сходны в том, что физическая нагрузка вызывает желудочковую аритмию, которая может привести к ВСС. Точный диагноз имеет важное значение, поскольку частота аритмических событий при лечении бета-адреноблокаторами остается значительно выше у пациентов с КПЖТ, чем у пациентов с LQTS [9]. У пациентов с КПЖТ развивается аритмия из-за большого количества кальция, высвобождаемого из саркоплазматического ретикулума, в то время как у пациентов с LQTS развивается *torsades des pointes* из-за повышенной ранней постдеполяризации и более высокой гетерогенности продолжительности монофазного потенциала действия среди различных участков миокарда.

Интересно отметить, что примерно 30% пациентов с КПЖТ при наличии преходящего умеренного удлинения интервала QT более 460 мс были ошибочно диагностированы как LQTS [10], что указывает на сложности отличия LQTS от КПЖТ.

В этом исследовании мы сообщаем о мутации в гене RYR2, обнаруженной у матери и сына, у которых были идентичные клинические проявления в виде синкопальных состояний, коротких эпизодов неустойчивой КПЖТ на фоне брадикардии и эпизодов транзиторного удлинения интервала QTc без связи с физической нагрузкой.

■ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Пробанд – 8-летний мальчик поступил в реанимационное отделение 4-й городской детской клинической больницы с остановкой сердечной деятельности и прекращением эффективной гемодинамики на фоне фибрилляции желудочков (ФЖ). После длительной реанимации и повторных кардиоверсий была констатирована клиническая смерть.

В анамнезе родители ребенка отмечали рецидивирующие синкопальные состояния с раннего детства, не связанные с физической нагрузкой (ребенок занимался танцами), заставившие их обратиться в РНПЦ неврологии и нейрохирургии с подозрением на эпилепсию. При обследовании ребенка в возрасте 7 лет по данным МРТ и КТ структурных нарушений головного мозга выявлено не было. Неврологический диагноз был исключен и родителям было рекомендовано обратиться на консультацию к кардиологу. На ЭКГ в 12 отведениях на фоне синусовой брадикардии с ЧСС 54 уд/мин были зарегистрированы удлинение интервала QT >600 мс, нарушения реполяризации в нижелатеральных отведениях и изменения зубца Т в отведениях V1-V2 (рис. 1).

Было выполнено ХМ ЭКГ, на котором регистрировали частые полиморфные желудочковые экстрасистолы, эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне брадикардии со средней ЧСС 54 уд/мин и транзиторное удлинение QTс до 580–600 мс (рис. 2). По результатам ХМ ЭКГ был госпитализирован в 4-ю ГКБ, по данным ЭхоКГ структурных поражений сердца не выявлено, был установлен диагноз «нарушения ритма сердца» (желудочковые экстрасистолы, эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ), ребенок выписан домой. Через 6 месяцев после эмоционального стресса у ребенка развилось синкопальное состояние, произошла остановка сердечной деятельности (фибрилляция желудочков), и ребенок был доставлен в реанимационное отделение, о чем изложено выше.

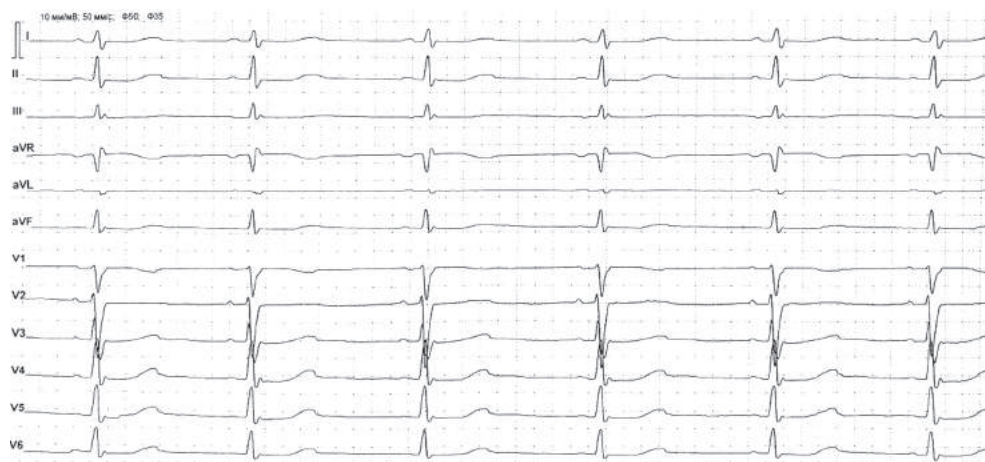


Рис. 1. ЭКГ-12 пробанда
Fig. 1. Proband's ECG-12

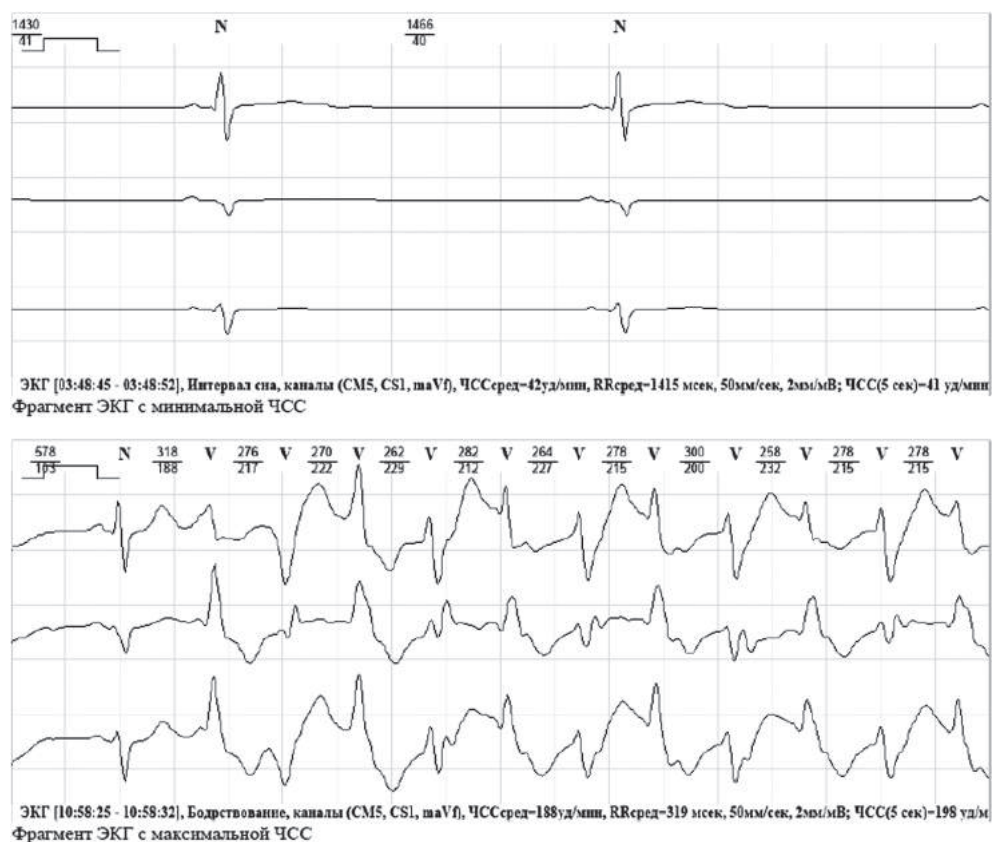


Рис. 2. Суточное мониторирование ЭКГ пробанда. Фрагменты ЭКГ с эпизодами удлинения QTc до 580 мс и неустойчивым пароксизмом двунаправленной ЖТ
Fig. 2. 24-hour holter monitoring of proband ECG. ECG fragments with episodes of QTc prolongation up to 580 ms and nonsustained paroxysm of bidirectional VT

Взята кровь на генетическое тестирование, которое проведено посмертно с письменного согласия матери на проведение генотипирования и анонимную публикацию результатов. Исследование проводили методом NGS с использованием панели генов Extended Cardio (Sophia Genetics) на секвенаторе NextSeq (Illumina). У пациента выявлен вероятно патогенный вариант IV класса согласно критериям ACMG [11] с.11814C>A (p.Ser3938Arg, rs794728704) в гетерозиготном состоянии в гене RYR2. Кроме этого, обнаружена замена с.4076G>A (p.Arg1359His, rs750836033) с неустановленной клинической значимостью (III класс или VUS) в гене MYH7, кодирующем тяжёлую цепь β -миозина и ассоциированным со структурными нарушениями миокарда (см. таблицу).

32-летняя мать пробанда обратилась в РНПЦ «Кардиология» с целью обследования после ВСС ее 8-летнего сына. В анамнезе отмечала синкопальные состояния в возрасте 7, 11, 13 и 19 лет, не связанные с физической нагрузкой. На

Генетические варианты, выявленные у пациента методом NGS

Genetic variants identified in the patient by the NGS method

Ген	Экзон	Положение в кДНК	Замена АК	rs	Частота аллеля
RYR2	88	c.11814C>A	p.Ser3938Arg	rs794728704	–
MYH7	30	c.4076G>A	p.Arg1359His	rs750836033	0.0000199

Примечания: NGS – метод высокопроизводительного секвенирования; кДНК – комплементарная ДНК; АК – аминокислота.

ЭКГ-12 регистрировали синусовый ритм с умеренными нарушениями реполяризации в нижнелатеральной области, продолжительность интервала QTс в пределах нормы (407 мс) (рис. 3).

По данным ЭхоКГ и МРТ сердца структурных нарушений не выявлено. При ХМ ЭКГ была зарегистрирована полиморфная желудочковая экстрасистолия (306 ЖЭС за период ХМ), парная ЖЭС и желудочковая аллоритмия по типу бигеминии, зарегистрировано 11 эпизодов неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии со средней ЧСС 170–179 уд/мин (рис. 4). В период бодрствования и сна зарегистрировано 69 эпизодов патологического удлинения интервала QTс (500 мс и более) общей продолжительностью 11 часов 10 минут – 38 эпизодов в период бодрствования и 31 эпизод в период ночного сна. Пациентке был назначен бета-блокатор – пропранолол 40 мг по ½ таб. 3 раза в день, однако экстрасистолы и эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ сохранялись. Диагноз преходящего LQTS пациентке был установлен на основании клинических данных (ВСС ее 8-летнего сына, синкопальные состояния в анамнезе), удлинения QTс при мануальной оценке эпизодов ХМ ЭКГ до 600 мс и частых эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ. Оценка вероятности LQTS по

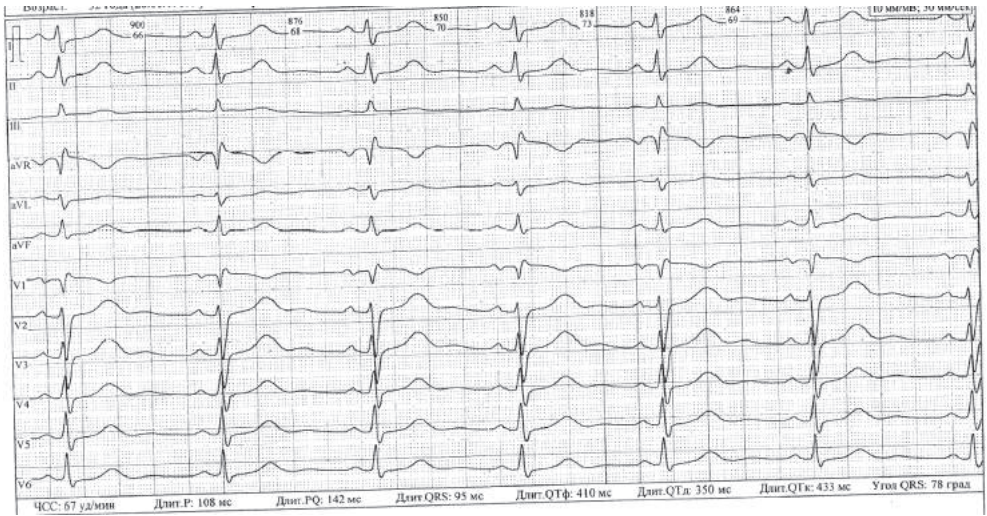


Рис. 3. ЭКГ-12 матери пробанда

Fig. 3. ECG-12 of the proband mother



Рис. 4. Суточное мониторирование ЭКГ матери пробанда. Фрагменты ЭКГ с полиморфной ЖЭС и неустойчивым пароксизмом ЖТ

Fig. 4. 24-hour holter monitoring of proband's mother. ECG fragments with polymorphic VPB and nonsustained VT paroxysm

шкале Шварца составила 5,0 балла. Пациентке был имплантирован ИКД из-за высокой вероятности рецидивирующих аритмий с целью первичной профилактики ВСС. Во время регулярных контрольных посещений было зафиксировано оправданное срабатывание ИКД в период бодрствования.

В результате генетического анализа обнаружена та же мутация c.11814C>A (p.Ser3938Arg, rs794728704) в гетерозиготном состоянии в гене RYR2, что и у сына. Нуклеотидная замена в гене MYH7 отсутствовала. Диагноз был изменен, и с учетом данных генотипирования установлена катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия с транзиторным удлинением интервала QT, синкопальными состояниями, имплантация ИКД.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления LQTS (синкопальные состояния, жизнеугрожающие желудочковые тахикардии во время физической нагрузки) аналогичны таковым при КПЖТ. Поэтому в некоторых клинических ситуациях сложно отличить LQTS от КПЖТ. Примерно 30% пациентов с КПЖТ были ошибочно диагностированы как LQTS при наличии преходящего умеренного удлинения интервала QT в этих случаях, составляющего более 460 мс [12].

Предыдущие исследования продемонстрировали, что значительное число случаев КПЖТ было ошибочно диагностировано как LQTS. Tester et al. показали, что почти 6% из 269 пациентов с LQTS с отсутствием мутаций в генах, ассоциированных с этой патологией, имели мутации в гене RYR2, ассоциированном прежде всего с КПЖТ [3]. Medeiros-Domingo et al. показали, что почти треть пациентов с фенотипом «атипичного/возможного» LQTS и синкопальными состояниями при физической нагрузке и QT с 480 мс имели миссенс-мутацию в гене RYR2, что указывает на необходимость дифференциальной диагностики между LQTS и КПЖТ [9].

В японском исследовании Ozawa J. et al. [12] у 9 из 104 пациентов с первоначальным диагнозом LQTS были обнаружены мутации в гене RYR2. Они были неправильно диагностированы по 4 различным причинам: 1) транзиторное удлинение интервала QTc после сердечно-легочной реанимации; 2) удлинение интервала QTc после теста с эпинефрином; 3) отсутствие желудочковых аритмий при тесте с физической нагрузкой; 4) предположение наличия LQTS без доказательств. Связанные с КПЖТ желудочковые аритмии могут быть воспроизведены во время теста с физической нагрузкой или инфузией изопротеренола. Индукция двунаправленной ЖТ устанавливает диагноз КПЖТ на фоне «пограничного интервала» QTc. Однако у небольшого числа пациентов с мутациями гена RYR2 сообщалось о том, что они демонстрируют фенотип LQTS или перекрывающийся фенотип типа LQTS и КПЖТ [13].

Описанные клинические случаи отображали эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ, не связанной с физической нагрузкой на фоне брадикардии, с эпизодами транзиторного удлинения интервала QTc. У 8-летнего пробанда на фоне полиморфной ЖТ, которая трансформировалась в ФЖ, наступила ВСС. 32-летней матери пробанда был имплантирован ИКД для первичной профилактики ВСС. Нагрузочный тест не представлялось возможным выполнить в этих ситуациях. Во время контрольных визитов матери пробанда интервал QTc оставался в диапазоне нормы, однако было зафиксировано оправданное срабатывание ИКД по поводу неустойчивой полиморфной ЖТ. Кроме того, в этом исследовании мы обращаем внимание на то, что эпизоды КПЖТ не были связаны с физической нагрузкой и появлялись в состоянии покоя или стрессовой ситуации.

Не существует международных диагностических критериев, позволяющих отличить КПЖТ от LQTS, и трудно окончательно диагностировать пациентов, у которых

есть как транзиторное удлинение интервала QT, так и полиморфная ЖТ. Возможно существование даже комбинированных каналопатий с фенотипом как КПЖТ, так и LQT. Makita et al. [14] сообщили, что в двух из пяти случаев с мутациями в гене кальмодулина также наблюдались перекрывающиеся признаки КПЖТ и LQTS. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения причин удлинения интервала QT у пациентов с мутациями в генах, ассоциированных с КПЖТ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические случаи показывают, что диагноз КПЖТ может быть недооценен у пациентов с ВСС, а диагноз «преходящий LQTS» требует рассмотрения наличия КПЖТ. Оба этих аритмических синдрома требуют внимательного рассмотрения клинических данных и обязательного генотипирования. Идентификация мутации с.11814C>A (p.Ser3938Arg, rs794728704) в гетерозиготном состоянии в гене RYR2 подтверждает диагноз КПЖТ. Хотя лечение обеих каналопатий одинаковое, клинические исходы различны, КПЖТ проявляется более злокачественным клиническим течением.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(5):1044–52. doi: 10.1161/CIRCEP.111.962027.
2. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythm*. 2016;32(5):344–351. doi: 10.1016/j.joa.2015.09.008.
3. Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2005;2(10):1099–105. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.07.012.
4. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119(18):2426–34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829267.
5. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103(2):196–200. doi: 10.1161/01.cir.103.2.196.
6. Blayney LM, Lai FA. Ryanodine receptor-mediated arrhythmias and sudden cardiac death. *Pharmacol Ther*. 2009;123(2):151–77. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.03.006.
7. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, et al. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart Vessels*. 2017;32(2):229–233. doi: 10.1007/s00380-016-0869-z.
8. Paech C, Gebauer RA, Karstedt J, et al. Ryanodine receptor mutations presenting as idiopathic ventricular fibrillation: a report on two novel familial compound mutations, c.6224T>C and c.13781A>G, with the clinical presentation of idiopathic ventricular fibrillation. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(8):1437–41. doi: 10.1007/s00246-014-0950-2.
9. Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, et al. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(22):2065–74. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.022.
10. Stattin EL, Boström IM, Winbo A, et al. Founder mutations characterise the mutation panorama in 200 Swedish index cases referred for Long QT syndrome genetic testing. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:95. doi: 10.1186/1471-2261-12-95.
11. Richards S, Aziz N, Bale S, et al; 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):405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
12. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, et al. Differential Diagnosis Between Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Long QT Syndrome Type 1 – Modified Schwartz Score. *Circ J*. 2018;82(9):2269–2276. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1032.
13. Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, et al. Exome Analyses of Long QT Syndrome Reveal Candidate Pathogenic Mutations in Calmodulin-Interacting Genes. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130329. doi: 10.1371/journal.pone.0130329.
14. Makita N, Yagihara N, Crotti L, et al. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(4):466–74. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000459.