



Клинические наблюдения

CASQ2: клинико-генетические особенности катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии в трех семьях

Кульбачинская Е.К.¹ • Березницкая В.В.¹

Кульбачинская Екатерина Константиновна – врач детский кардиолог, ассистент кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4214-6078>
✉ 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2, Российская Федерация. E-mail: katerina.mgmu@mail.ru

Березницкая Вера Васильевна – канд. мед. наук, заведующая детским кардиологическим отделением нарушений сердечного ритма Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-169X>. E-mail: vera@pedklin.ru

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия относится к первичным каналопатиям и в отсутствие лечения характеризуется высоким уровнем летальности. Мутации в гене *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме выявляются у 3–5% больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией. Мы представляем серию клинических наблюдений больных из трех неродственных семей с мутациями в гене *CASQ2*; три мутации (p.Leu167Pro, p.Asp325GlyfsTer7 и p. Glu259Ter) описаны нами впервые. У всех наших пациентов с мутациями в гене *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме отмечалось тяжелое течение заболевания: ранняя манифестация, резистентность к специфической антиаритмической терапии бета-адреноблокаторами, полиморфизм нарушений сердечного ритма (наличие как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений ритма), высокий риск развития внезапной сердечной смерти. Сохранение желудочковых нарушений сердечного ритма, несмотря на регулярный

прием специфической антиаритмической терапии, отмечено во всех случаях, когда не была выполнена селективная левосторонняя симпатэктомия. Индивидуализированный подход к выбору медикаментозных и оперативных методов лечения был краеугольным камнем в ведении данной группы больных.

Ключевые слова: катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, кальсеквестрин, *CASQ2*, аутомно-рецессивная форма

Для цитирования: Кульбачинская ЕК, Березницкая ВВ. CASQ2: клинико-генетические особенности катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии в трех семьях. Альманах клинической медицины. 2023;51(3):192–199. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-022.

Поступила 19.03.2023; доработана 24.07.2023; принята к публикации 25.07.2023; опубликована онлайн 28.07.2023

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) относится к группе каналопатий и характеризуется возникновением двусторонней или полиморфной желудочковой тахикардии в ответ на адренергическую стимуляцию. Распространенность заболевания точно не установлена и оценивается как 1:10000–1:100000 [1, 2]. Средний возраст манифестации заболевания составляет 12 лет [3, 4]. В настоящее время КПЖТ признана одной из значимых причин внезапной сердечной смерти (ВСС) у детей [4].

С точки зрения молекулярно-генетической причины заболевания предрасположенность к возникновению неустойчивой аритмии возникает вследствие избыточного накопления ионов Ca^{2+} в цитоплазме кардиомиоцитов [5]. Наиболее частые причины

развития заболевания – мутации в генах *RYR2* и *CASQ2* [6, 7].

Ген *CASQ2* кодирует кардиальную изоформу кальсеквестрина, расположенного в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, так называемого кальсеквестрина-2, который отвечает за связывание ионов Ca^{2+} в терминальных цистернах саркоплазматического ретикулума, участвует в регуляции высвобождения кальция, связываясь с рианодиновым рецептором [7]. Мутации в гене *CASQ2* приводят к нарушению способности кальсеквестрина-2 связывать ионы Ca^{2+} , способствуя их накоплению в цитоплазме и появлению отсроченных постдеполяризаций. Нарушение заряда на внутренней мембране кардиомиоцита обуславливает проаритмогенное действие.

Мутации в гене *CASQ2* – вторая по частоте причина развития КПЖТ. Они встречаются



в 3–5% случаев и, как правило, ассоциируются с более тяжелым течением заболевания [3, 8]. К клинической манифестации заболевания приводят мутации в гене *CASQ2* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, что свидетельствует об аутосомно-рецессивном типе наследования. Однако есть публикации, в которых описаны редкие наблюдения клинической манифестации заболевания у больных с мутациями в гене *CASQ2* в гетерозиготном состоянии. Механизмы, приводящие к фенотипическим проявлениям заболевания у больных с мутациями в гене *CASQ2* в гетерозиготном состоянии, многогранны и в ряде случаев связаны с особенностями конформации белка кальсеквестрина-2, когда белок, не способный к димеризации, удаляется из саркоплазматического ретикулума и впоследствии разрушается [3, 8].

В данной серии наблюдений мы проанализировали клинические характеристики и генетические особенности трех семей, где у пациентов с клинической симптоматикой были выявлены мутации в гене *CASQ2*, три из которых прежде не описаны в литературе. У двух пробандов имели место мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии, у одного – в гомозиготном. Целью работы был анализ течения заболевания у больных с КПЖТ с мутациями в гене *CASQ2*, три из которых не описаны в литературе, что будет способствовать своевременной диагностике КПЖТ и улучшению прогноза в этой группе больных.

Материал и методы

Пациенты с синкопальными состояниями и/или с зарегистрированной нагрузочной полиморфной желудочковой тахикардией были направлены для обследования в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева. Инструментальные методы исследования включали электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечного ритма (ХМ-ЭКГ), тредмил-тест для детей старше 6 лет. Пациентам с клинически установленным диагнозом КПЖТ или при подозрении на наличие данного заболевания было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования. Такое исследование включало проведение полного экзомного или полного геномного секвенирования пробандам с последующим поиском выявленной мутации методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у родственников первой линии родства.

В качестве критериев включения в данное наблюдательное исследование (описание серии

клинических наблюдений) были выбраны следующие условия:

- наличие установленного согласно текущим клиническим рекомендациям диагноза КПЖТ;
- наличие мутации в гене *CASQ2*.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (протокол № 2 от 17.02.2023). Добровольные согласия на участие в исследовании подписаны законными представителями пациентов.

Клинические наблюдения

Семья 1

Клинические данные

Из анамнеза известно, что у двух братьев (пациент 1 и пациент 2) манифестация заболевания произошла в возрасте 3 лет в виде синкопального состояния во время физической нагрузки. Диагноз установлен на основании данных ХМ-ЭКГ, где была зарегистрирована нагрузочная двунаправленная желудочковая тахикардия (рис. 1).

При рутинном обследовании в обоих случаях были выявлены такие дополнительные признаки, как выраженная брадикардия и атриовентрикулярная диссоциация. После установления диагноза назначена специфическая антиаритмическая терапия атенололом 1 мг/кг/сут, прием препарата был регулярным и контролировался родителями детей. В связи с прогрессирующей брадикардией, с целью поддержания оптимальных доз терапии бета-адреноблокатором пациентам был имплантирован электрокардиостимулятор. Несмотря на регулярный прием антиаритмической терапии (атенолол в дозе не менее 1 мг/кг/сут), синкопальные состояния рецидивировали в обоих случаях с частотой до нескольких раз в год. Принимая во внимание наличие данных состояний,

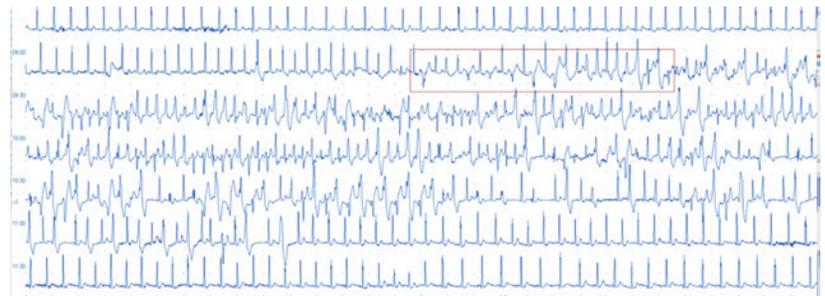


Рис. 1. Фрагмент холтеровского мониторирования электрокардиограммы: на фоне синусовой тахикардии с частотой сердечных сокращений 121 уд/мин регистрируется полиморфная желудочковая экстрасистолия, переходящая в полиморфную желудочковую тахикардию (начало эпизода выделено красной рамкой), с последующим развитием двунаправленной желудочковой тахикардии длительностью 6 секунд; затем двунаправленная желудочковая тахикардия купируется и регистрируется желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии и восстановление синусового ритма с частотой сердечных сокращений 100 уд/мин

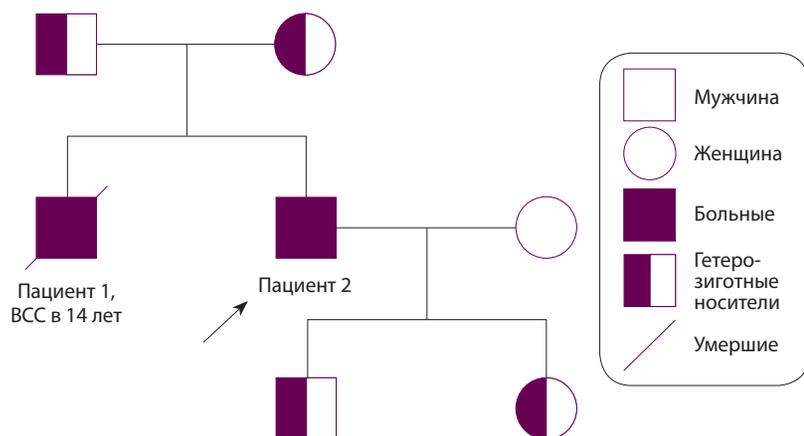


Рис. 2. Родословная пациентов 1, 2 (семья 1); ВСС – внезапная сердечная смерть

несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, с целью предотвращения ВСС была настоятельно рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора, однако от родителей получен отказ. ВСС произошла у старшего брата (пациент 1) в возрасте 14 лет, перед событием родители отмечали повышенную тревожность и эмоциональную лабильность ребенка.

Суправентрикулярная тахикардия (эктопическая предсердная тахикардия и фибрилляция предсердий) с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 177 уд/мин у пациента 2 была выявлена впервые через 8 лет наблюдения по данным ХМ-ЭКГ. В связи с этим была начата комбинированная антиаритмическая терапия атенололом (1 мг/кг/сут) и препаратом класса IC этацизином (2 мг/кг/сут). После назначения комбинированной антиаритмической терапии в течение 17 лет синкопальные состояния не рецидивировали.

Родители братьев бессимптомны. Дети пациента 2 (мальчик 6 лет и девочка 1 года) также не имеют клинической симптоматики. По данным обследования в условиях стационара, у девочки отмечается единичная наджелудочковая экстрасистолия. Родословная пациентов 1 и 2 представлена на рис. 2.

Молекулярно-генетические данные

Пациенту 2 проведено полное геномное секвенирование с последующим выполнением родителям пробанда исследования методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру, в результате которого выявлена компунд-гетерозиготная форма заболевания. В гене *CASQ2* обнаружен не описанный ранее в литературе вариант p.Leu167Pro (c.500T>C) в гетерозиготном состоянии в экзоне 4 из 11 экзонов, который приводит к аминокислотной замене. Данный вариант выявлен методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у матери пробанда. В том же гене *CASQ2* у пациента 2

обнаружен не описанный ранее в литературе вариант p.Asp325GlyfsTer7 (c.974_983del) в гетерозиготном состоянии в экзоне 10 из 11 экзонов, который приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона. Данный вариант выявлен при проведении полного экзомного секвенирования у отца пробанда, а также у его детей.

Семья 2

Клинические данные

Девочка (пациент 3) была направлена в нашу клинику в возрасте 6 лет в связи с зарегистрированными бессимптомными эпизодами неустойчивой двунаправленной желудочковой тахикардии по данным ХМ-ЭКГ при повышении ЧСС более 160 уд/мин. После установления диагноза с целью первичной профилактики развития жизнеугрожающих нарушений ритма и синкопальных состояний назначена специфическая антиаритмическая терапия – атенолол в дозе 1,3 мг/кг/сут с последующей титрацией дозы до 2 мг/кг/сут. На фоне терапии бета-адреноблокатором по данным ХМ-ЭКГ и тредмил-теста при повышении ЧСС более 130 уд/мин регистрировалась частая полиморфная одиночная и парная желудочковая экстрасистолия, залпы полиморфной желудочковой тахикардии, а также короткие залпы суправентрикулярной (узловой) тахикардии, что послужило основанием для назначения второго антиаритмического препарата – пропафенона – в дозе 7 мг/кг/сут. Несмотря на регулярный прием комбинированной антиаритмической терапии, в возрасте 9 лет развилось синкопальное состояние на фоне эмоционального напряжения (во время выполнения школьного домашнего задания). С целью предотвращения развития ВСС проведено оперативное вмешательство – видеоассистированная торакоскопическая левосторонняя симпатэктомия. В течение двух лет после операции синкопальных состояний не наблюдалось, желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма по данным контрольных ХМ-ЭКГ и тредмил-теста не зарегистрированы.

В рамках семейного каскадного скрининга проведено обследование бессимптомных родственников пациентки. У матери и у одного из братьев нарушения ритма не были зарегистрированы по данным ХМ-ЭКГ, в том числе после адекватной физической нагрузки. У младшего из братьев (пациент 4) по данным ХМ-ЭКГ отмечена полиморфная одиночная и парная желудочковая экстрасистолия, а также залпы полиморфной желудочковой тахикардии, в связи с чем был установлен диагноз КПЖТ и начата специфическая антиаритмическая терапия. Родословная пациентов 3 и 4 отображена на рис. 3.

Молекулярно-генетические данные

У пациентки 3 по результатам полного экзомного секвенирования выявлена компунд-гетерозиготная форма заболевания. Обнаружен ранее описанный в литературе

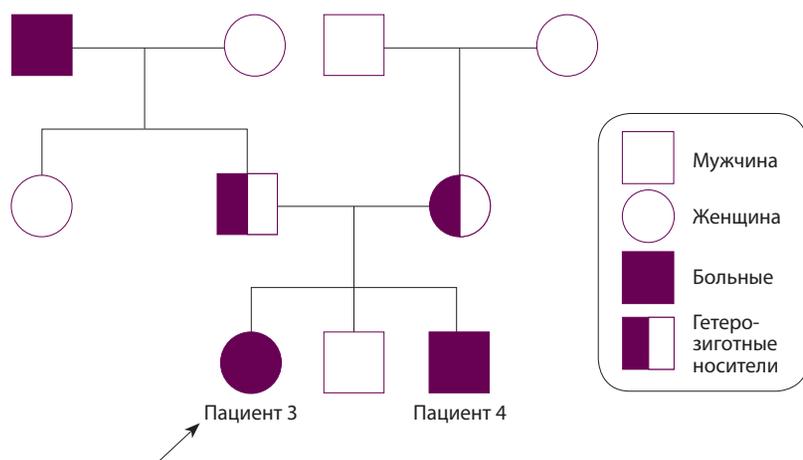


Рис. 3. Родословная пациентов 3, 4 (семья 2)

патогенный вариант с.939+5G>C в гетерозиготном состоянии в интроне 9 из 10 интронов гена *CASQ2*, который приводит к aberrантному сплайсингу. Данный вариант выявлен методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у матери ребенка. В том же гене у пациентки 3 обнаружен ранее описанный в литературе патогенный вариант p.Gly127= (с.381C>T) в гетерозиготном состоянии в экзоне 3 из 11 экзонов гена *CASQ2*, который также приводит к aberrантному сплайсингу. Данный вариант подтвержден методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у отца ребенка.

Прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру проводилось сибсам пробанда. У ее младшего брата (пациент 4) выявлены две аналогичные мутации. Таким образом, у пациента 4, так же как у пациентки 3, имеет место компаунд-гетерозиготная форма заболевания.

Семья 3

Клинические данные

У пациента 5 в возрасте четырех лет впервые развилось синкопальное состояние на фоне физической активности (бег), сопровождавшееся тоническими судорогами и непроизвольным мочеиспусканием. В последующем синкопе рецидивировали с частотой до нескольких раз в месяц и были связаны как физической, так и эмоциональной нагрузкой. По данным ХМ-ЭКГ, в возрасте четырех лет развитию синкопального состояния предшествовала незначительная синусовая тахикардия с ЧСС до 122 уд/мин (на ее фоне регистрировали полиморфную желудочковую экстрасистолию), залпы полиморфной желудочковой тахикардии с ЧСС 231 уд/мин с трансформацией в фибрилляцию желудочков, которая далее вновь переходила в полиморфную желудочковую тахикардию с последующим восстановлением синусового ритма. Диагноз КПЖТ был установлен в возрасте 7 лет ретроспективно и по данным обследования в условиях стационара. Кроме желудочковых нагрузочных нарушений ритма (полиморфной

желудочковой экстрасистолии и тахикардии) были выявлены такие признаки, как выраженная синусовая брадикардия, укорочение интервала PQ и эпизоды ускоренного узлового ритма с ЧСС 120 уд/мин. Семейный анамнез отягощен: по линии отца имели место случаи ВСС – дедушка пробанда погиб в возрасте 47 лет, прадедушка – в возрасте 33 лет, двоюродный дедушка – в возрасте 43 лет (рис. 4).

После установления диагноза назначена антиаритмическая терапия ателололом в дозе 1 мг/кг/сут с последующим повышением дозы до 1,7 мг/кг/сут. В связи с наличием эпизодов ускоренного узлового ритма к терапии добавлен пропафенон в дозе 5 мг/кг/сут. На фоне регулярного приема комбинированной антиаритмической терапии синкопальных, предсинкопальных состояний не наблюдалось. Однако в связи с наличием нагрузочной желудочковой экстрасистолии по данным тредмил-теста при плановом обследовании в возрасте 10 лет и принимая во внимание отягощенный семейный анамнез, ребенку проведено оперативное вмешательство – видеоторакоскопическая левосторонняя симпатэктомия. После хирургического лечения синкопальных, предсинкопальных состояний не наблюдалось в течение четырех лет, ребенок продолжает получать комбинированную антиаритмическую терапию с поддержанием терапевтических доз. Общий период наблюдения составил 10 лет.

Молекулярно-генетические данные

Пациенту 5 проведено полное экзомное секвенирование, обнаружен ранее не описанный в литературе вариант p.Glu259Ter (с.775G>T) в гомо- или гемизиготном состоянии в экзоне 7 из 11 экзонов гена *CASQ2*, который приводит к образованию преждевременного стоп-кодона. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD и с большой вероятностью приводит к потере соответствующей копии гена.

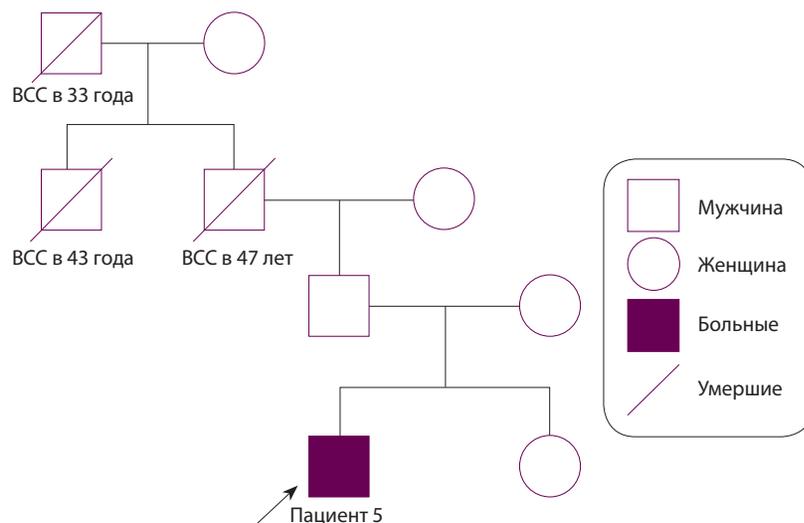


Рис. 4. Родословная пациента 5 (семья 3); ВСС – внезапная сердечная смерть



Результаты

У 5 пациентов с мутациями в гене *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме отмечалось тяжелое течение заболевания. Возраст манифестации заболевания (в виде синкопального состояния) варьировал от 3 до 9 лет. При обследовании в условиях стационара у 3 из 5 пациентов отмечались дополнительные электрофизиологические признаки заболевания, такие как синусовая брадикардия по данным ХМ-ЭКГ, укорочение интервала PQ, эпизоды атриовентрикулярной диссоциации. Наблюдался также полиморфизм нарушений сердечного ритма, то есть регистрировались не только желудочковые, но и суправентрикулярные нарушения сердечного ритма, такие как эктопическая предсердная тахикардия, атриовентрикулярная узловая риентри-тахикардия, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий. Наличие аритмогенных событий, несмотря на регулярный прием антиаритмической терапии, отмечалось в 3 из 5 случаев, что свидетельствует о низкой эффективности медикаментозной терапии. У одного пациента имела место ВСС. Длительность наблюдения варьировала от 2 до 26 лет и в среднем составила 11 лет.

Клинико-электрофизиологические особенности течения заболевания, а также демографические данные обобщены в таблице.

Обсуждение

Известно, что мутации в гене *CASQ2* – вторая по распространенности причина развития КПЖТ с долей до 5% от всех случаев [3, 8]. Клинико-генетические данные больных КПЖТ с мутациями в *CASQ2* немногочисленны. В данной серии наблюдений мы описали 5 пациентов из трех неродственных семей с КПЖТ с мутациями в гене *CASQ2*. Гетерозиготные носители были бессимптомны и не имели электрофизиологических признаков заболевания при углубленном обследовании.

Мы показали, что КПЖТ, ассоциированная с мутациями в генах *CASQ2*, отличается крайне тяжелым течением заболевания, что согласуется с данными литературы [3, 7, 9]. Об этом свидетельствует ранняя манифестация заболевания, резистентность к специфической антиаритмической терапии бета-адреноблокаторами, полиморфизм нарушений сердечного ритма (наличие как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений), высокий риск

Клинико-демографические данные пациентов

Показатель	Номер пациента				
	1	2	3	4	5
Пол	м	м	ж	м	м
Возраст манифестации, годы	3	3	9	–	4
Брадикардия	+	+	–	–	+
Укорочение интервала PQ	+	+	–	–	+
Атриовентрикулярная диссоциация	+	+	–	–	+
Суправентрикулярные нарушения сердечного ритма	ФП, ТП	ЭПТ, ФП	АВУРТ	–	АВУРТ
Синкопе	+	+	+	–	+
Внезапная остановка кровообращения	+	–	–	–	–
Наличие аритмогенных событий несмотря на терапию бета-адреноблокаторами	+	+	+	–	–
Внезапная сердечная смерть	+	–	–	–	–
Длительность наблюдения, годы	11	26	6	2	10

АВУРТ – атриовентрикулярная узловая риентри-тахикардия, ж – женщина, м – мужчина, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, ЭПТ – эктопическая предсердная тахикардия



развития ВСС. В данной серии клинических наблюдений желудочковые нарушения ритма сохранялись у всех больных после старта специфической антиаритмической терапии, если не была выполнена селективная левосторонняя симпатэктомия. Низкая эффективность медикаментозной терапии указывает на необходимость развития персонализированного подхода к лечению указанной группы больных.

В связи с высокими рисками развития жизнеугрожающих состояний и низкой эффективностью терапии бета-адреноблокаторами наличие мутаций в гене *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме должно рассматриваться как дополнительный фактор, способствующий принятию решения о проведении оперативного вмешательства – левосторонней симпатэктомии, данные об эффективности которой растут [10–13]. Своевременная имплантация кардиовертера-дефибриллятора способствует снижению риска развития ВСС [14, 15].

В представленной серии случаев у каждого ребенка с периодом наблюдения больше 3 лет помимо желудочковых нарушений ритма имели место эпизоды эктопической суправентрикулярной тахикардии. Ранее было показано, что суправентрикулярные нарушения ритма, такие как атриовентрикулярные реципрокные тахикардии, фокусная предсердная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, могут служить триггерами желудочковых нарушений ритма у больных КПЖТ, в том числе полиморфной и двунаправленной желудочковой тахикардией [16]. Полиморфизм нарушений ритма, предположительно, обусловлен изменением электрофизиологических свойств не только кардиомиоцитов желудочков, но и предсердий [17].

Для предотвращения возникновения суправентрикулярных нарушений сердечного ритма, которые в ряде случаев выступали триггером для развития желудочковых нарушений, назначалась комбинированная антиаритмическая терапия. Известно, что комбинированная антиаритмическая терапия применяется с целью контроля не только наджелудочковых, но и желудочковых нарушений сердечного ритма у больных с КПЖТ [18]. Так, в 2017 г. в ходе рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования P.J. Kannankeril и соавт. показали, что добавление флекаинида к лечению бета-адреноблокаторами статистически значимо снижает риск возникновения нагрузочных желудочковых аритмий у больных с КПЖТ и, следовательно, может способствовать уменьшению риска развития аритмогенных событий [19]. Доказательная база эффективности флекаинида непрерывно растет [20, 21]. Еще один препарат, снижающий возникновение проаритмогенных кальциевых токов

в кардиомиоцитах и потенциально эффективный у больных с КПЖТ, – пропафенон [22, 23]. Для того чтобы установить, эффективно ли добавление к терапии препаратов класса IC у больных с мутациями в гене *CASQ2* и целесообразно ли расширение показаний к назначению комбинированной антиаритмической терапии у данной группы больных, необходимо проведение дополнительных исследований.

Вопрос о необходимости назначения специфической антиаритмической терапии бессимптомным родственникам пробанда, носителям гетерозиготной мутации в гене *CASQ2*, пока остается открытым. Согласно данным ряда исследований, носители гетерозиготных мутаций могут развивать характерную клиническую симптоматику и в ряде случаев нуждаются в лечении [3, 8, 9]. При этом спектр нарушений может варьироваться от наличия желудочковых нарушений сердечного ритма по данным тредмил-теста до развития ВСС. Возраст манифестации заболевания так же широко разнится, в связи с чем проведение обследования (тредмил-теста) необходимо при выявлении гетерозиготной мутации в гене *CASQ2* [8]. Вероятной молекулярной основой для наличия клинических проявлений у больных с мутациями в гене *CASQ2* в гетерозиготном состоянии служит нарушение конформации белка кальсеквестрина-2, когда изменение формирования четвертичной структуры белка обуславливает его удаление из саркоплазматического ретикулула [8]. В нашем исследовании родственники больных с подтвержденным наличием гетерозиготных мутаций в гене *CASQ2* были бессимптомны и не имели желудочковых нарушений ритма по данным суточного ХМ-ЭКГ. Вместе с тем высокая концентрация ВСС в семейном анамнезе пациента 5 не позволяет исключить манифестацию заболевания при гетерозиготной мутации в *CASQ2*, хотя установить точную причину смерти не представлялось возможным. Дальнейшее исследование вероятности клинической манифестации заболевания при выявлении мутаций в гене *CASQ2* в гетерозиготном состоянии будет способствовать повышению качества диагностики КПЖТ и улучшению точности прогнозирования рисков развития аритмогенных событий как у больных с КПЖТ, так и у бессимптомных родственников пациентов.

Заключение

В представленной когорте больных с мутациями в гене *CASQ2* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии имело место тяжелое течение заболевания, что проявлялось ранней манифестацией патологии, полиморфизмом нарушений сердечного ритма и высокой резистентностью к медикаментозной терапии. Контроль суправентрикулярных нарушений ритма с помощью



назначения комбинированной антиаритмической терапии и своевременное проведение оперативного вмешательства, такого как левосторонняя симпатэктомия и у части пациентов имплантация кардиовертера-дефибриллятора, были необходимы для предотвращения развития жизнеугрожающих

состояний и улучшения прогноза данной группы больных. Дальнейшие исследования особенностей течения заболевания у больных с КПЖТ, ассоциированной с мутациями в гене *CASQ2*, будут способствовать разработке персонализированных алгоритмов ведения данной группы пациентов. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Lahtinen AM, Havulinna AS, Noseworthy PA, Julia A, Karhunen PJ, Perola M, Newton-Cheh C, Salomaa V, Kontula K. Prevalence of arrhythmia-associated gene mutations and risk of sudden cardiac death in the Finnish population. *Ann Med*. 2013;45(4):328–335. doi: 10.3109/07853890.2013.783995.
2. Broendberg AK, Nielsen JC, Bjerre J, Pedersen LN, Kristensen J, Henriksen FL, Bundgaard H, Jensen HK. Nationwide experience of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia caused by RyR2 mutations. *Heart*. 2017;103(12):901–909. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310509.
3. Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, Hathaway J, Vinocur JM, Etheridge SP, Potts JE, Maginot KR, Salerno JC, Cohen MI, Hamilton RM, Pflaumer A, Mohammed S, Kimlicka L, Kanter RJ, LaPage MJ, Collins KK, Gebauer RA, Temple JD, Batra AS, Erickson C, Miszczak-Knecht M, Kubuš P, Bar-Cohen Y, Kantoch M, Thomas VC, Hessling G, Anderson C, Young ML, Choi SHJ, Cabrera Ortega M, Lau YR, Johnsrude CL, Fournier A, Van Petegem F, Sanatani S. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry. *Europace*. 2018;20(3):541–547. doi: 10.1093/europace/euw389.
4. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Hayashi M, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119(18):2426–2434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829267.
5. Priori SG, Chen SR. Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ handling and arrhythmogenesis. *Circ Res*. 2011;108(7):871–883. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226845.
6. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. 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.
7. Eldar M, Pras E, Lahat H. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2002;67:333–337. doi: 10.1101/sqb.2002.67.333.
8. Ng K, Titus EW, Lieve KV, Roston TM, Mazzanti A, Deiter FH, Denjoy I, Ingles J, Till J, Robyns T, Connors SP, Steinberg C, Abrams DJ, Pang B, Scheinman MM, Bos JM, Duffett SA, van der Werf C, Maltret A, Green MS, Rutberg J, Balaji S, Cadrin-Tourigny J, Orland KM, Knight LM, Brateng C, Wu J, Tang AS, Skanes AC, Manlucu J, Healey JS, January CT, Krahn AD, Collins KK, Maginot KR, Fischbach P, Etheridge SP, Eckhardt LL, Hamilton RM, Ackerman MJ, Nogueira FRI, Semsarian C, Jura N, Leenhardt A, Gollob MH, Priori SG, Sanatani S, Wilde AAM, Deo RC, Roberts JD. An International Multicenter Evaluation of Inheritance Patterns, Arrhythmic Risks, and Underlying Mechanisms of CASQ2-Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2020;142(10):932–947. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045723.
9. Kirchhefer U, Wehrmeister D, Postma AV, Pohlentz G, Mormann M, Kucerova D, Müller FU, Schmitz W, Schulze-Bahr E, Wilde AA, Neumann J. The human CASQ2 mutation K206N is associated with hyperglycosylation and altered cellular calcium handling. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49(1):95–105. doi: 10.1016/j.jmcc.2010.03.006.
10. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, Ferrandi C, Koolbergen DR, Otero A, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2024–2029. doi: 10.1056/NEJMoa0708006.
11. Coleman MA, Bos JM, Johnson JN, Owen HJ, Deschamps C, Moir C, Ackerman MJ. Videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):782–788. doi: 10.1161/CIRCEP.112.971754.
12. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, Bos JM, Abrams DJ, Berul CI, Crotti L, Davis AM, Eldar M, Kharlap M, Khoury A, Krahn AD, Leenhardt A, Moir CR, Otero A, Olde Nordkamp L, Paul T, Rosés I, Nogueira F, Shkolnikova M, Till J, Wilde AA, Ackerman MJ, Schwartz PJ. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. *Circulation*. 2015;131(25):2185–2193. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015731.
13. Schwartz PJ, Ackerman MJ. Cardiac sympathetic denervation in the prevention of genetically mediated life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J*. 2022;43(22):2096–2102. doi: 10.1093/eurheartj/ehac134.
14. Mazzanti A, Kukavica D, Trancuccio A, Memmi M, Bloise R, Gambelli P, Marino M, Ortíz-Genga M, Morini M, Monteforte N, Giordano U, Keegan R, Tomasi L, Anastasakis A, Davis AM, Shimizu W, Blom NA, Santiago DJ, Napolitano C, Monserrat L, Priori SG. Outcomes of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Treated With β -Blockers. *JAMA Cardiol*. 2022;7(5):504–512. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0219.
15. Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, Lieve KVV, Franciosi S, Roston TM, Denjoy I, Sorensen KB, Ohno S, Roses-Nogueira F, Aiba T, Maltret A, LaPage MJ, Atallah J, Giudicessi JR, Clur SB, Blom NA, Tanck M, Extramiana F, Kato K, Barc J, Borggrefe M, Behr ER, Sarquella-Brugada G, Tfelt-Hansen J, Zorio E, Swan H,



- Kammeraad JAE, Krahn AD, Davis A, Sacher F, Schwartz PJ, Roberts JD, Skinner JR, van den Berg MP, Kannankeril PJ, Drago F, Robyns T, Haugaa K, Tavacova T, Semsarian C, Till J, Probst V, Brugada R, Shimizu W, Horie M, Leenhardt A, Ackerman MJ, Sanatani S, van der Werf C, Wilde AAM. An International Multicenter Cohort Study on β -Blockers for the Treatment of Symptomatic Children With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2022;145(5):333–344. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056018.
16. Березницкая ВВ, Кульбачинская ЕК, Школьникова МА. Особенности клинических проявлений и эффективность антиаритмической терапии у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией. Вестник аритмологии. 2021;28(4):62–69. doi: 10.35336/VA-2021-4-62-69. [Berezniatskaya VV, Kulbachinskaya EK, Shkolnikova MA. [Clinical features and antiarrhythmic therapy in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia]. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(4):62–69. Russian. doi: 10.35336/VA-2021-4-62-69.]
17. Sumitomo N, Sakurada H, Taniguchi K, Matsumura M, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Karasawa K, Ayusawa M, Fukamizu S, Nagaoka I, Horie M, Harada K, Hiraoka M. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J*. 2007;71(10):1606–1609. doi: 10.1253/circj.71.1606.
18. Veith M, El-Battrawy I, Roterberg G, Raschwitz L, Lang S, Wolpert C, Schimpf R, Zhou X, Akin I, Borggrefe M. Long-Term Follow-Up of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Arrhythmia. *J Clin Med*. 2020;9(4):903. doi: 10.3390/jcm9040903.
19. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, Priori SG, Kertesz NJ, Ro PS, Batra AS, Kaufman ES, Fairbrother DL, Saarel EV, Etheridge SP, Kanter RJ, Carboni MP, Dzurik MV, Fountain D, Chen H, Ely EW, Roden DM, Knollmann BC. Efficacy of Flecainide in the Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):759–766. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1320.
20. Khoury A, Marai I, Suleiman M, Blich M, Lorber A, Gepstein L, Boulos M. Flecainide therapy suppresses exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with CASQ2-associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2013;10(11):1671–1675. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.08.011.
21. Salvage SC, Huang CL, Fraser JA, Dulhunty AF. How does flecainide impact RyR2 channel function? *J Gen Physiol*. 2022;154(9):e202213089. doi: 10.1085/jgp.202213089.
22. Marx A, Lange B, Nalenz C, Hoffmann B, Rostock T, Konrad T. A 35-year effective treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with propafenone. *HeartRhythm Case Rep*. 2018;5(2):74–77. doi: 10.1016/j.hrcr.2018.04.003.
23. Savio-Galimberti E, Knollmann BC. Channel Activity of Cardiac Ryanodine Receptors (RyR2) Determines Potency and Efficacy of Flecainide and R-Propafenone against Arrhythmogenic Calcium Waves in Ventricular Cardiomyocytes. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131179. doi: 10.1371/journal.pone.0131179.

CASQ2: clinical and genetic insights into catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia across three families

E.K. Kulbachinskaya¹ • V.V. Bereznitskaya¹

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is a primary channelopathy with a high mortality rate if left untreated. In 3 to 5% of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients, mutations in the *CASQ2* gene, either in a homozygous or compound heterozygous form, have been identified. In this article, we present a clinical case series of patients from three unrelated families with mutations in the *CASQ2* gene, including three novel mutations (p.Leu167Pro, p.Asp-325GlyfsTer7, and p.Glu259Ter). All our patients with homozygous or compound heterozygous *CASQ2* gene mutations experienced a severe disease course, with early manifestations and resistance to specific anti-arrhythmic treatment, including beta-blockers. They exhibited a wide range of heart rhythm abnormalities, both ventricular and supra-ventricular, and had a high risk of sudden cardiac death. In all cases, ventricular heart arrhythmias

persisted despite regular treatment with specific anti-arrhythmic agents, unless selective left-sided sympathectomy had been performed. The management of this patient group emphasized an individualized approach, combining medical and surgical treatment methods tailored to each patient's unique needs and condition.

Key words: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, calsequestrin, *CASQ2*, autosomal-recessive

For citation: Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. *CASQ2*: clinical and genetic particulars of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in three families. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(3):192–199. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-022.

Received 19 March 2023; revised 24 July 2023; accepted 25 July 2023; published online 28 July 2023

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contribution

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Ekaterina K. Kulbachinskaya – Pediatric Cardiologist, Assistant, Chair of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4214-6078>
✉ Ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russian Federation. E-mail: katerina.mgmu@mail.ru

Vera V. Bereznitskaya – MD, PhD, Head of Pediatric Cardiology Department, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-169X>. E-mail: vera@pedklin.ru

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation