

Синдром Карвахаль: краткий обзор и клинический случай кардиомиопатии, ассоциированной с компаунд гетерозиготными мутациями гена десмоплакина

Вайханская Т. Г.¹, Сивицкая Л. Н.², Курушко Т. В.¹, Ермакович Д. П.², Засим Е. В.³, Даниленко Н. Г.²

Мутации в генах, кодирующих десмосомальные белки, являются причиной широкого спектра заболеваний с аномалиями кожи, волос и сердца; в 45-50% случаев эти мутации детерминируют развитие аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии. Сегодня известно более 120 аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных мутаций гена десмоплакина (*DSP*), вызывающих кожно-кардиальную патологию. В статье представлен впервые выявленный в Восточной Европе (Беларусь) редкий клинический случай синдрома Карвахаль (OMIM 605676), ассоциированного с компаунд гетерозиготными мутациями, с классической триадой признаков (фенотип дилатационной кардиомиопатии, кератодермия и шерстисто-курчавые волосы). Краткий литературный обзор проблемы и вопросы дифференциальной диагностики представлены в статье в виде сравнительного анализа синдрома Карвахаль с фенотипически сходной патологией — синдромом Наксос, обусловленным мутациями в гене, кодирующем другой десмосомальный белок — плакоглобин (синдром Наксос, OMIM 601214), и приводящими к развитию аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):151–158
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-151-158>

Ключевые слова: десмоплакин, дилатационная кардиомиопатия, кератодермия, курчаво-шерстистые волосы, синдром Карвахаль, синдром Наксос, плакоглобин.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск; ²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск; ³ГУ Республиканский научно-практический центр детской хирургии, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Ермакович Д. П. — м.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-0712-6939, Засим Е. В. — зав. консультативно-поликлиническим отделом, ORCID: 0000-0003-0778-6512, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tat_vaihk@mail.ru

АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, СК — синдром Карвахаль, ТС — трансплантация сердца, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, *DSP* — ген, кодирующий белок десмоплакин.

Рукопись получена 11.05.2018

Рецензия получена 28.06.2018

Принята к публикации 05.07.2018

Carvajal syndrome: a brief overview and clinical case of cardiomyopathy, associated with compound heterozygous mutations of the desmoplakin gene

Vaikhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Kurushko T. V.¹, Ermakovich D. P.², Zasim E. V.³, Danilenko N. G.²

Mutations in the genes encoding desmosomal proteins cause a wide range of diseases associated with abnormalities of the skin, hair and heart. In 45-50% these mutations determine the development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Today, more than 120 autosomal dominant and autosomal recessive mutations of the desmoplakin (*DSP*) gene are known, causing skin and cardiac disorders. The article presents a rare clinical case of Carvajal syndrome (OMIM 605676), associated with compound heterozygous mutations, with the classic triad of symptoms (the phenotype of dilated cardiomyopathy, keratoderma, and woolly hair), which was first identified in Eastern Europe (Belarus). A brief literature review of the problems and issues of differential diagnosis are presented in the article in the form of a comparative analysis of Carvajal syndrome with phenotypically similar pathology – Naxos syndrome, caused by mutations in the gene encoding another desmosomal protein – Placoglobulin (Naxos syndrome, OMIM 601214), and leading to the development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):151–158
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-151-158>

Key words: desmoplakin, dilated cardiomyopathy, keratoderma, woolly hair, Carvajal syndrome, Naxos syndrome, placoglobulin.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk; ²The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk; ³The Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T. G. ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Ermakovich D. P. ORCID: 0000-0002-0712-6939, Zasim E. V. ORCID: 0000-0003-0778-6512, Danilenko N. G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

Received: 11.05.2018 **Revision Received:** 28.06.2018 **Accepted:** 05.07.2018

Карвахаль (Carvajal) синдром является генетически детерминированным заболеванием с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования [1]. Основными фенотипическими проявлениями синдрома Карвахаль (СК) являются

сердечная патология в виде дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и специфические изменения кожно-волосного покрова с шерстисто-курчавыми волосами и ладонно-подошвенным гиперкератозом [2]. Встречаются и другие дополнительные при-

знаки — стоматологические аномалии, аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия (АПЖК) и лейкоконихия [3]. Патологию правых отделов сердца с АПЖК в сочетании с курчавостью волос и ладонно-подошвенной кератодермией принято называть синдромом Наксос, поскольку первые пациенты с таким фенотипом были обнаружены на острове Наксос в Эгейском море. Аутосомно-рецессивное наследование синдрома Наксос впервые было выявлено Protonotarios N, et al. (2004) в результате изучения и анализа этого недуга в греческих семьях, проживающих на кикладском острове [4, 5]. Для синдрома Наксос, так же как и для СК, характерны курчавые волосы при рождении и развитие кератодермии на первом году жизни, однако патоморфологические изменения преобладают в правых отделах сердца, приводя к развитию АПЖК [3-6]. Патология СК обусловлена гомозиготными мутациями в хромосоме 6p24 — в гене *DSP*, кодирующем белок десмоплакин; мутации этого гена приводят к синтезу укороченного белка с нарушением его функций [2]. Гомозиготные мутации гена *JUP*, расположенного в хромосоме 17q21, детерминируют синтез дефектного десмосомального белка плакоглобина, что вызывает развитие болезни Наксос с фенотипом АПЖК [3-8].

К настоящему времени выявлены и хорошо изучены другие генетические аномалии, характерные для СК; собрана убедительная доказательная база в пользу этиопатогенетической роли мутаций в трех генах, кодирующих синтез белков десмоглеина-2, десмоплакина и плакофилина-2 [5]. Значимость функций других белков в патогенезе СК, таких как десмоколин-2, плакоглобин, трансмембранный белок-43, рианодиновый рецептор-2, десмин, ламины А/С, стриагин, титин и трансформирующий рост фактор-β3, остается пока неясной [5-7]. В большинстве случаев, к развитию СК приводят гомозиготные мутации или компаунд-гетерозиготные мутации в гене *DSP*. Заболевание впервые было систематизировано L. Carvajal-Huerta в 1998г при обследовании группы пациентов из Эквадора, позже СК был выявлен в странах Средиземноморского бассейна (Турция, Греция, Италия), а также в Индии, Иране, Ливане и единичные случаи в Центральной Европе (Хорватия) [1, 5-22]. У тридцати семи пациентов были идентифицированы гомозиготные или компаунд (от англ. compound — сложный, составной) гетерозиготные мутации в *DSP*. Все мутации были расположены в “горячих точках” — экзонах 23 и 24, за исключением одного случая с компаунд гетерозиготными мутациями в экзонах 9 и 16 [1, 6-17].

Фенотипически СК представляет собой триаду клинических признаков: 1) курчаво-шерстистые волосы, присутствующие уже при рождении; 2) ладонно-подошвенный гиперкератоз, развивающийся в младенчестве (к концу первого года жизни,

когда ребенок начинает самостоятельно ходить); кератодермия характеризуется выраженным утолщением и шелушением кожи на стопах и ладонях; 3) левожелудочковая (ЛЖ) дилатация, бессимптомная в раннем возрасте (в среднем до 35 месяцев) и манифестирующая фенотипом ДКМП с сердечной недостаточностью (СН), развивающейся к окончанию первой декады жизни (8-12 лет). Реже встречаются другие особенности СК — фолликулярный кератоз с поражением кожи лица, живота, локтей, коленей, интермиттирующая папулезная сыпь с зудом и псевдо-псориазическая кератодермия. В большинстве случаев у пациентов с СК кожные изменения предшествуют возникновению ДКМП, которая нередко сопровождается дилатацией обоих желудочков и бивентрикулярной систолической дисфункцией. В среднем, к восьми годам наблюдается снижение глобальной сократительной функции миокарда со значительным уменьшением сердечной фракции выброса (ФВ) вследствие прогрессирующей дилатации желудочков. Клиническая картина развернутой стадии заболевания складывается из симптомов хронической СН (одышка, отеки, увеличение размеров сердца и печени) и различных нарушений сердечного ритма [1, 6-27].

Часто у детей с СК регистрируются бессимптомные аритмии и специфические изменения на ЭКГ: низкий вольтаж QRS комплексов в стандартных отведениях, отрицательные Т-волны в левых прекардиальных отведениях. Терминальная СН или внезапная смерть обычно развиваются к подростковому возрасту. Пациенты с СК имеют более неблагоприятный прогноз (по сравнению с синдромом Наксос) — раннюю тяжелую СН и высокий риск ранней внезапной смерти [26-28]. Основные дифференциальные признаки синдромов Наксос и СК [1-30] представлены в таблице 1.

Мы представляем семейный случай СК, обусловленный двумя мутациями в гене десмоплакина.

Клиническое наблюдение

В кардиологический стационар РНПЦК госпитализирован 11-летний мальчик, рожденный первенцем в неродственном браке от здоровых родителей. Курчавый с рождения, с кератодермией (утолщение и огрубение кожи ладоней и стоп), сформировавшейся на 2-м году жизни, ребенок развивался физически и интеллектуально в соответствии с физиологической возрастной нормой. В возрасте 10 лет неоднократно перенес ОРВИ. На фоне очередной респираторной инфекции у мальчика развилась рецидивирующая лихорадка с кашлем, потерей аппетита и выраженной одышкой. При R-логическом исследовании легких выявлены признаки двухстороннего гидроторакса и кардиомегалия. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружена дилатация

Таблица 1

Дифференциальные признаки синдрома Наксос и СК

Признак	Наксос синдром	Карвахаль синдром
Кардиальный фенотип	АПЖК	ДКМП
Генетическая причина	Мутации (делеции) в гене плакоглобина (<i>JUP</i>)	Мутации в гене десмоплакина (<i>DSP</i>)
Клиническая манифестация	Синкопе (иногда ВСС) и желудочковые тахикардии дебютируют в подростковом возрасте. СН может развиваться при вовлечении левого желудочка (ЛЖ)	СН развивается в раннем детском возрасте с формированием конечной стадии к подростковому периоду
Специфические ЭКГ признаки	Инверсия з. Т в отведениях V1-V3, эpsilon волна или удлинение интервала QRS в отведениях V1-V3, полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Низкий вольтаж QRS комплексов в отведениях I, II, III, aVF, aVL; инверсия з. Т в отведениях V5-V6, нарушения внутрижелудочковой проводимости
Эхокардиография	Умеренная дилатация правого желудочка (ПЖ) с региональной гипокинезией или выраженная дилатация ПЖ с диффузным гипокинезом. Реже присоединяется дилатация левого желудочка	Дилатация левых отделов сердца с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Нередко дилатация обоих желудочков с бивентрикулярной дисфункцией
MPT сердца	Расширение ПЖ с изменением трабекулярности по типу "disarray" и повышенная интенсивность T1- взвешенных изображений, отражающих фиброз субэпикардальных слоев миокарда	Дилатация левого желудочка (нередко в сочетании с расширением ПЖ) с признаками распространенного фиброза миокарда
Гистологическое исследование сердца	Замещение кардиомиоцитов жировой и фиброзной тканью в субэпикардальных слоях миокарда правого желудочка	Обширные зоны замещения миокарда фиброзом (сходство с АПЖК, но без жирового компонента)
Специфические изменения кожи и волос	Для обоих синдромов характерны курчаво-шерстистые волосы при рождении, тогда как гиперкератоз ладоней и ступней появляется в течение первого года жизни, когда младенцы начинают активно ползать или ходить	

обоих желудочков и систолическая дисфункция ЛЖ с фракцией выброса (ФВ) 24% и фракцией укорочения (ФУ) 12%. В последующий год, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, отмечалось значительное и быстрое прогрессирование негативного ремоделирования сердца с развитием биатриальной и бивентрикулярной дилатации с выраженной систолической дисфункцией обоих желудочков. В связи с дерматологическими особенностями кожи стоп и ладоней, наличием курчаво-шерстистых волос и прогрессирующей ДКМП, педиатрами и генетиками, курирующими пациента, был заподозрен диагноз СК и рекомендовано проведение генетического исследования. В результате поиска патогенных мутаций методом NGS в лаборатории молекулярной патологии ООО "Геномед" (г. Москва) были выявлены две гетерозиготные мутации: с.7123G>C (p. Gly2375Arg, NM_004415.2, rs376923069) и с.6986T>C (p. Leu2329Pro, NM_004415.2), расположенные в 24 экзоне гена десмоплакина (*DSP*).

В возрасте 11 лет пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии РНПЦК для купирования тяжелой СН и определения дальнейшей тактики лечения (решение вопроса о необходимости проведения трансплантации сердца).

Локальный статус при внешнем осмотре пациента: гиперстеничное сложение, кожные покровы бледные, акроцианоз; диспноэ в покое с ЧДД 26 в 1 мин; фокальные гиперкератозные бляшки на коже ладоней и подошвенной стороне стоп, преимущественно, над точками давления (рис. 1А, 1Б); гиперлинейность складок кожи на ладонях; губы с признаками эксфолиации и хейлита; незначительное увеличение межзубных промежутков; курчавые волосы

шерстистой структуры (рис. 1С); слизистые оболочки полости рта и ногтевые пластинки без патологии.

Нейро-мышечный статус без особенностей. Когнитивные функции в норме.

При аускультации сердца выявлен ритм галопа с ЧСС 105 уд./мин, при аускультации легких — мелкопузырчатые хрипы и ослабление дыхания в нижнебоковых отделах.

Пальпаторно обнаружены гепатомегалия, эпигастральная пульсация и отечность нижних конечностей до середины голеней.

При РКТ исследовании органов грудной клетки выявлены признаки кардиомегалии (рис. 1Д) с расширением правых и левых камер сердца (рис. 1Д), кардиоторакальный индекс (КТИ) составил 0,69, что соответствует увеличению КТИ 3 степени (норма <0,5).

При суточном мониторингировании ЭКГ выявлена крайне низкая вариабельность сердечного ритма (SDNN 41 мс), свидетельствующая о вегетативной денервации сердца. Средняя ЧСС составила 95 уд./мин, зарегистрирована полиморфная желудочковая эктопия в патологическом количестве — 4063 желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), суточный индекс эктопии — 3,2% с пиками максимальной эктопической активности до 170 ЖЭС в час. Желудочковая эктопия представлена в виде 2078 одиночных сокращений, 302 парных, 27 триплетов и 6 устойчивых пароксизмов двунаправленной желудочковой тахикардии с максимальной ЧСС 169 уд./мин (от 5 до 8 комплексов).

ЭКГ пациента с признаками дилатации обоих предсердий, левограммой и систолической перегрузкой дилатированного ЛЖ представлена на рисунке 2.

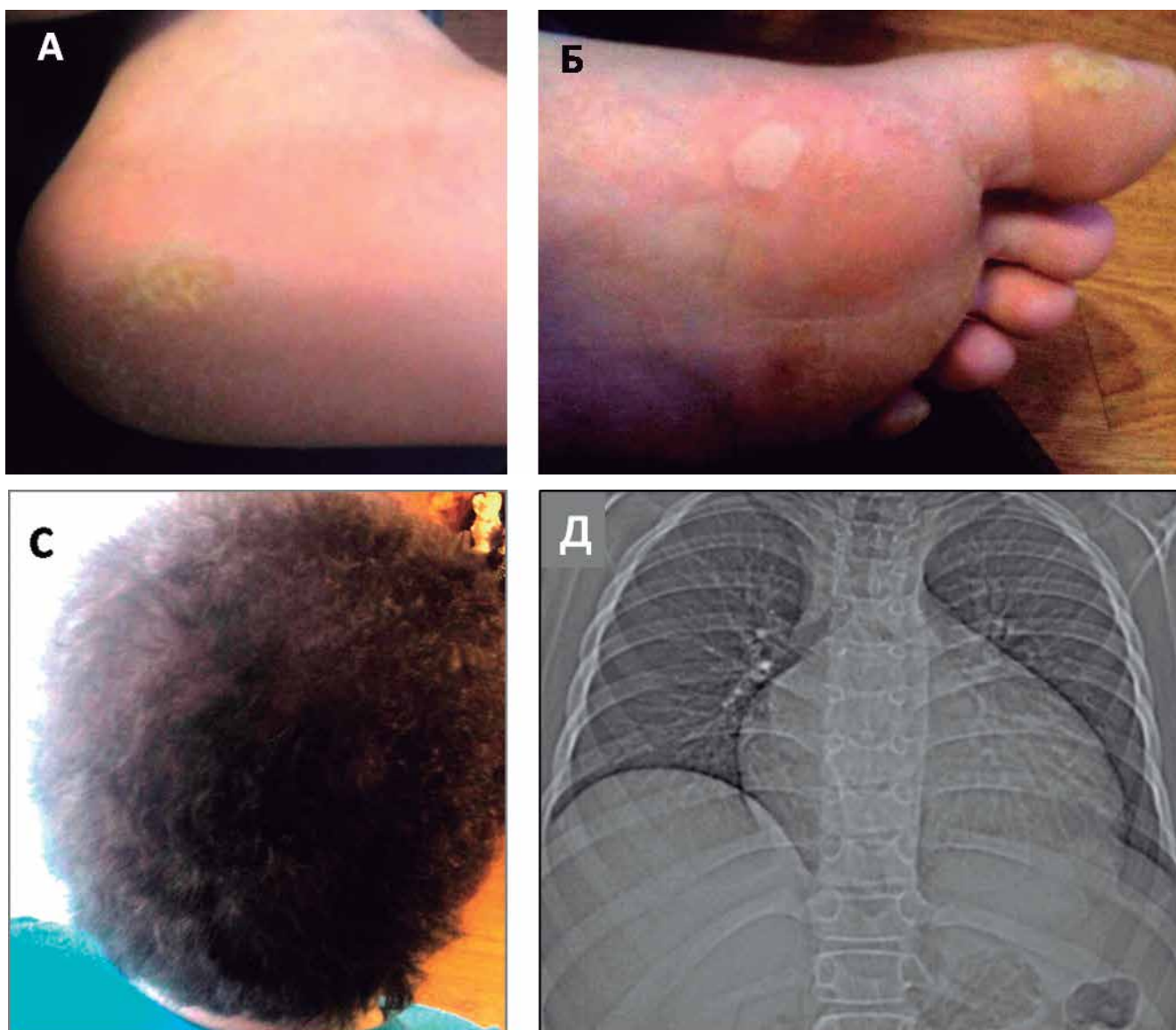


Рис. 1 (А, Б, С, Д). Внешние проявления синдрома Карвахаль у пациента С. (рис. 1А-С) и РКТ грудной клетки с признаками кардиомегалии (кардиоторакальный индекс 0,69; рис. 1Д).

При трансторакальной ЭхоКГ выявлена дилатация всех камер сердца со сферическим типом ремоделирования и выраженной бивентрикулярной систолической дисфункцией: объем левого предсердия 92 мл (индекс объема 68 мл/м²); параметры ЛЖ в В-режиме — КДО 216 мл, КСО 180 мл, ФВ 17%, КДД 67 мм, КСД 61 мм; параметры ПЖ — КДО 92 мл, КСО 72 мл, ФВ 22%, ФИП 18% (норма 35%), индекс Вуда 4.4, TAPSE 9 мм; правое предсердие в 4-камерной позиции 43/58 мм; ДЛА сист. 38 мм рт.ст.

Пациента С. включили в лист ожидания трансплантации сердца (ТС), и в возрасте 11,5 лет ребенку выполнили успешную ортотопическую ТС.

В результате анализа семейной истории болезни пробанда С. было выявлено сходство кожных симптомов и курчавости волос у 4-летней сестры пациента. У родителей ладонно-подошвенного гиперкератоза.

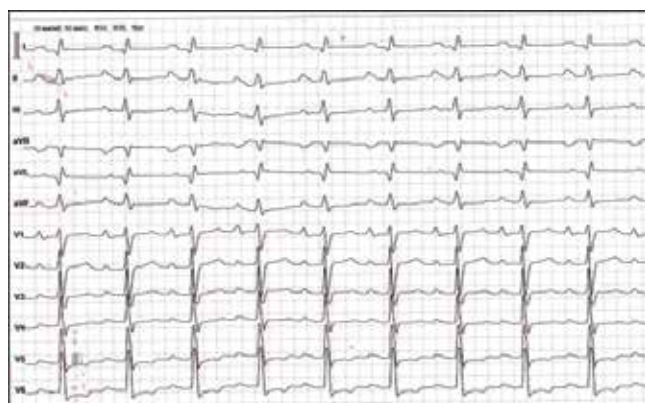


Рис. 2. ЭКГ пациента С. в возрасте 11 лет.

Примечание: ритм синусовый, синусовая тахикардия с ЧСС 117 уд./мин, ЭОС отклонена влево с ротацией ЛЖ вперед, замедление атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, признаки дилатации обоих предсердий и систолической перегрузки дилатированного ЛЖ).

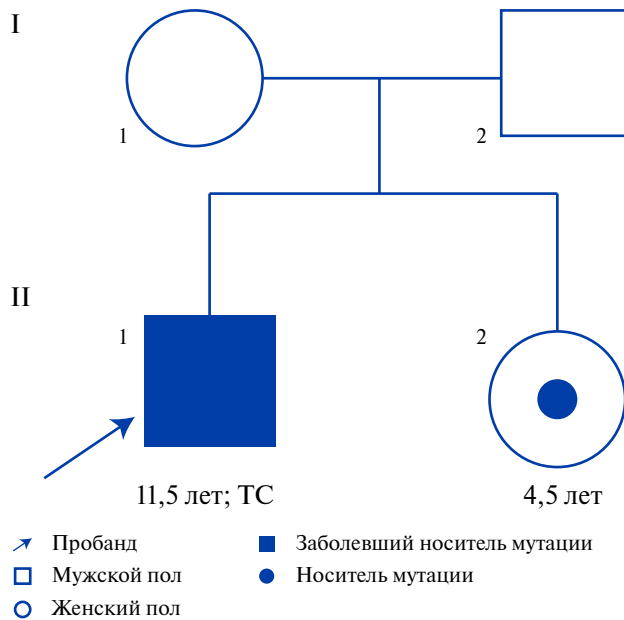


Рис. 3. Генеалогическое древо пробанда С.

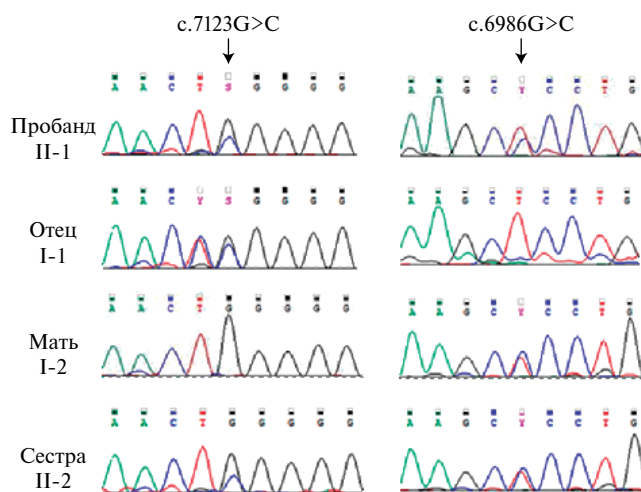


Рис. 4. Фрагменты секвенирования 24 экзона гена десмоплакина.

Примечание: стрелками указаны мутации c.6986T>C, p.Leu2329Pro и c.7123G>C, p.Gly2375Arg).

тоза, курчавости волос и патологии сердца не обнаружили. Наличие в семье двух членов (пробанд и сестра) со сходными фенотипическими проявлениями указывало на наследственный характер заболевания, и в связи с этим был выполнен сегрегационный анализ, включающий анамнестическое, клиническое и генетическое обследование семьи. Исследования были выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и с письменным информированным согласием родителей несовершеннолетних детей.

При клиническом обследовании (ЭКГ, ЭхоКГ) родителей пробанда С. признаков патологии сердца не было выявлено. Отсутствие фенотипических при-

знаков СК прослежено в родословных обоих родителей до 3 колена. С учетом наличия специфических особенностей внешности младшей сестры пробанда, было проведено тщательное кардиальное обследование и динамическое клиническое наблюдение (в возрасте 4 и 4,5 лет), но к моменту публикации статьи специфических изменений ЭКГ, ХМ и ЭхоКГ, характерных для кардиомиопатии, не было обнаружено. Родословная семьи пробанда С. представлена на рисунке 3.

Для анализа происхождения мутаций (установление цис- или транс-положения) и для уточнения влияния их на фенотип пробанда проведено генотипирование членов семьи. Для молекулярно-генетических исследований геномная ДНК была извлечена из букальных эпителиоцитов пациента С., его младшей сестры и родителей. Генотипирование родственников и верификация выявленных вариантов у пробанда проведены с помощью секвенирования по методу Сенгера. Согласно полученным данным, пациент С. и его сестра унаследовали обе мутации от родителей: замену c.6986T>C от матери и мутацию c.7123G>C от отца. Фрагменты секвенирования 24 экзона *DSP* представлены на рисунке 4.

Таким образом, было установлено транс-положение выявленных мутаций, что означает повреждение гена *DSP* на обеих хромосомах 6 у пациента С. и его сестры. Сочетание мутаций в виде компаунд-гетерозиготы с высокой вероятностью является причиной заболевания. Результирующие данные сегрегационного анализа семьи пробанда С. представлены в таблице 2.

Мутация c.7123G>C в 24 экзоне гена *DSP*, приводящая к замене аминокислоты в 2375 позиции белка десмоплакина (p.Gly2375Arg, NM_004415.2) впервые выявлена Alcalai R, et al. (2003) в гомозиготной форме у пациента с АПЖК, заболеванием кожи и курчавыми волосами (OMIM 605676) [30]. Частота этой мутации в популяционной базе данных ESP крайне низкая, составляет 0,008%. По совокупности этих сведений, мутацию следует рассматривать как вероятно патогенную.

Гетерозиготная мутация в гене *DSP* c.6986T>C, приводящая к замене аминокислоты в 2329 позиции (p.Leu2329Pro, NM_004415.2), ранее не была зарегистрирована в популяционных базах данных. В результате прогностической оценки значимости мутации p.Leu2329Pro с помощью предиктора REVEL, показатель патогенности этого миссенс варианта составил 0,925, что позволяет рассматривать эту мутацию как вероятно патогенную.

Обе выявленные мутации локализованы в 24 экзоне гена *DSP* в транс-положении. Это означает, что обе копии гена, расположенные на гомологичных хромосомах, повреждены, и в клетках синтезируется десмоплакин с измененным С-доменом белка,

Таблица 2

Результаты сегрегационного анализа семьи пробанда С.

Семья пробанда С.			
Члены семьи	Фенотип	Генотип	
		с.6986T>C	с.7123G>C
II : 1 (пробанд)	ДКМП бивентрикулярный тип (ФВ ЛЖ 17%, ФВ ПЖ 22%) + ладонно-подошвенный гиперкератоз + курчавость волос	+	+
I : 2 (отец)	Структурных и функциональных изменений сердца не выявлено (ФВ ЛЖ 68%)	—	+
I : 1 (мать)	Структурных и функциональных изменений сердца не выявлено (ФВ ЛЖ 64%)	+	—
II : 2 (сестра пробанда)	Ладонно-подошвенный гиперкератоз + курчавость волос; структурных и функциональных изменений в сердце не выявлено (ФВ ЛЖ 78%); ЭКГ, ХМ в норме	+	+
Предиктор патогенности (revel score)		0,925	0,824
Идентификатор в базе данных (dbSNP)		нет	rs376923069

Примечание: + носительство мутации, — отсутствие мутации.

не способным выполнять свои функции в полной мере.

Детальное морфофункциональное описание клинического случая СК, с указанием фенотипа и генотипа согласно международному буквенному коду нозологической классификации MOGE (S) [31], представлено в таблице 3.

Таким образом, СК с характерной клинической триадой (ДКМП, ладонно-подошвенный гиперкератоз и курчаво-шерстистые волосы) и тяжелой СН, диктующей необходимость проведения ТС пациенту С., с высокой вероятностью обусловлен сочетанием двух мутаций с.7123G>C и с.6986T>C в виде компаунд-гетерозиготы. В Республике Беларусь СК выявлен впервые, и согласно проведенному анализу опубликованных к 2018г материалов по этой нозологии (ресурсы PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, HGMD) этот уникальный случай, вероятно, является первым в Восточной Европе.

Обсуждение

Ген *DSP* кодирует белок десмоплакин (облигатный компонент десмосом), входящий в состав межклеточных контактов. Десмосомы — это специализированные поверхностные структуры, т.н. межклеточные контакты, способствующие соединению (адгезии) между собой соседних клеток; десмосомы

Таблица 3

Международная классификация генотипа и фенотипа СК в семье С.

Члены семьи	Классификация MOGE"S"
II : 1 2018г	M _{D[biventricular] Carvajal} O _{H+Keratoderma+HairWolly} G _{AR} E _{G-DSP [p. Leu2329Pro] +DSP [p. Gly2375Arg]} S _{IV}
II : 2 2018г	M _O O _{Keratoderma+ HairWolly} G _{AR} E _{G-DSP [p. Leu2329Pro] +DSP [p. Gly2375Arg]} S ₀

“скрепляют” клетки между собой, придавая тканям механическую прочность. Десмоплакин обеспечивает соединение десмосомных белков с промежуточными филаментами клетки в единую сеть [13, 14, 22, 32]. Мутации в гене *DSP*, приводящие к изменениям С-концевой цепи белка, являются причиной нарушения связывания промежуточных филаментов и способствуют структурной и функциональной дезорганизации десмосом. Дефектные десмосомы становятся крайне уязвимыми к механическому напряжению, что приводит к дисфункции и гибели сердечных клеток [32].

Межклеточные взаимодействия чрезвычайно важны для физиологических функций сердца. Электромеханическая активность, структурная и функциональная целостность миокарда обеспечивается десмосомами, адгезионными контактами (adherence junctions) и щелевыми контактами (gap junctions), которые локализуются во вставочных дисках соседних кардиомиоцитов [29, 32]. Дефектные десмосомы, состоящие из укороченного белка десмоплакина, нарушают непрерывную цепь клеточной адгезии, особенно, в условиях повышенного механического напряжения или растяжения, становятся уязвимыми к механическому стрессу, приводя к дисфункции и гибели кардиомиоцитов с прогрессирующим замещением миокарда фиброзной тканью [33-36].

В представленном выше случае СК обе мутации идентифицированы у пациента в 24 экзоне гена *DSP* в транс-положении с локализацией в С-концевом домене. Это означает, что обе копии гена, расположенные на гомологичных хромосомах, повреждены, и в клетках синтезируется десмоплакин с измененным С-доменом, неспособным выполнять свои функции в полном объеме.

Впервые мутация в гене *DSP* была выявлена Armstrong D, et al. (1999) в семье с ладонно-подошвенной кератодермой типа II. Результаты анализа гетерозиготной нонсенс-мутации продемонстрировали решающее значение количества нативного десмоплакина для поддержания целостности эпидермиса [33]. Годом позже в трех семьях (с указанием на свидетельство кровного родства внутри двух из трех семей) из Эквадора была выявлена первая рецессивная мутация в *DSP* гене — с.7901delG; эта

мутация вызывает сдвиг рамки считывания и формирование преждевременного стоп-кодона. У гомозиготных носителей этой мутации СН развивалась в детском возрасте и приводила к ранней смерти. При гистологическом исследовании кожи были выявлены большие межклеточные пространства и скопления десмосом в редких местах адгезии кератиноцитов. Перинуклеарная локализация кератина в этих клетках кожи указывала на разрушение сети промежуточных филаментов. В результате иммуногистохимического анализа миокардиальных биоптатов у пациентов с СК было обнаружено отсутствие в межклеточных дисках десмоплакина и плакоглобина, выполняющих важную роль в механическом связывании десмино-вых промежуточных филаментов [22].

Кроме гомозиготных мутаций при СК, описаны случаи компаунд-гетерозиготного и дигенного носительства мутаций [6–15]. К настоящему времени в базе данных Human Gene Mutation Database (HGMD, www.hgmd.org) в гене *DSP* зарегистрировано 284 мутации. Более 80% из них представлены миссенс- и нонсенс-заменами. “Горячими точками” в гене *DSP* являются 23 и 24 экзоны, кодирующие С-домен десмоплакина. Именно этот домен обеспечивает взаимодействие с промежуточными филаментами, составляющими цитоскелет клетки. Мутации, приводящие к укорочению С-концевого домена (нонсенс-, frameshift-мутации) или изменению его пространственной структуры (миссенс-мутации), оказывают влияние на взаимодействие десмоплакина с керати-

новыми филаментами в эпидермисе и с десмино-выми филаментами в сердечной мышце, нарушая или ослабляя его. В результате изменений цитоскелета, клетки кожи и сердца неспособны противостоять механическому стрессу [13, 14, 29–33].

Неблагоприятный прогноз СК обусловлен ранней пенетрантностью заболевания, высоким риском внезапной сердечной смерти и быстро развивающейся СН вследствие прогрессирующей дилатации камер сердца [27]. СН развивается у детей с СК в раннем детстве, а экстремальная дилатация ЛЖ выявляется у 90% пациентов в начале второго десятилетия жизни. Быстрое прогрессирование СН и необходимость в трансплантации сердца не является чем-то экстраординарным для СК. Так, минимальный возраст пациента, носителя *DSP* мутации R1267X в 23 экзоне, самого младшего зарегистрированного кандидата для пересадки сердца, составил 4 года [34]. В связи с крайне плохим прогнозом этого заболевания, международные эксперты рекомендуют максимально раннее проведение дополнительных методов исследований (ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ) для поиска возможной сердечной патологии у детей при первом выявлении специфических изменений — ладонно-подошвенной кератодермии и шерстисто-курчавых волос [27, 28, 34–36].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998;39:418–21. doi:10.1016/S0190-9622(98)70317-2.
- Nehme N, El Malti R, Roux-Buisson N, et al. Evidence for genetic heterogeneity in Carvajal syndrome. *Cell Tissue Res.* 2012;348(2):261–4. doi:10.1007/s00441-012-1351-6.
- Boule S, Fressart V, Laux D, et al. Expanding the phenotype associated with a desmoplakin dominant mutation: Carvajal/Naxos syndrome associated with leukonychia and oligodontia. *Int. J. Cardiol.* 2012;161:50–2. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.068.
- Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Path.* 2004;13(4):185–94. doi:10.1016/j.carpath.2004.03.609.
- Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastakis A, et al. Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1477–84.
- Rickelt S, Pieperhoff S. Mutations with pathogenic potential in proteins located in or at the composite junctions of the intercalated disk connecting mammalian cardiomyocytes: a reference thesaurus for arrhythmogenic cardiomyopathies and for Naxos and Carvajal diseases. *Cell Tissue Res.* 2012;348:325–33. doi:10.1007/s00441-012-1365-0.
- Baykan A, Olgar S, Argun M, et al. Different clinical presentations of Naxos disease and Carvajal syndrome: Case series from a single tertiary center and review of the literature. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(5):404–8. doi:10.5152/akd.2014.5413.
- Malcic I, Kniewald H, Jelic A, et al. Carvajal syndrome — rare entity of cardiocutaneous syndrome in a child from the Mediterranean part of Croatia — report on a new mutation of a desmoplakin gene. *Cardiol Young.* 2015;25(S1):86. doi:10.1017/S1047951115000529.
- Mahoney MG, Sadowski S, Brennan D, et al. Compound heterozygous desmoplakin mutations result in a phenotype with a combination of myocardial, skin, hair, and enamel abnormalities. *J Invest Dermatol.* 2010;130:968–78. doi:10.1038/jid.2009.357.
- Yesudian PD, Cabral RM, Ladusans E, et al. Novel compound heterozygous mutations in the desmoplakin gene cause hair shaft abnormalities and culminate in lethal cardiomyopathy. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:506–8. doi:10.1111/ced.12329.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2175–87. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.019.
- Smith FJ, Wilson NJ, Moss C, et al. Compound heterozygous mutations in desmoplakin cause skin fragility and woolly hair. *Br J Dermatol.* 2012;166:894–96. doi:10.1111/jdv.14834.
- Nitoui D, Etheridge SL, Kelsell DP. Insights into desmosome biology from inherited human skin disease and cardiocutaneous syndromes. *Cell Commun Adhes.* 2014;21:129–40. doi:10.3109/15419061.2014.908854.
- Patel DM, Green KJ. Desmosomes in the heart: a review of clinical and mechanistic analyses. *Cell Commun Adhes.* 2014;21:109–28. doi:10.3109/15419061.2014.906533.
- Molho-Pessach V, Sheffer S, Siam R, et al. Two novel homozygous desmoplakin mutations in Carvajal syndrome. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32:641–46. doi:10.1111/pde.12541.
- Antonov NK, Kingsbery MY, Rohena LO, et al. Early-onset heart failure, alopecia, and cutaneous abnormalities associated with a novel compound heterozygous mutation in desmoplakin. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32:102–8. doi:10.1111/pde.12484.
- Madhu KJ, Vijayalakshmi IB, Narsimhan C, et al. Carvajal Syndrome: A Rare Variant of Naxos Disease. *Cardiovasc Ther.* 2016;1:103.
- Mohammadpour Ahranjani B, Moradi P, Nazari S, et al. A Nine-Year-Old Girl With Left Ventricle Non-Compaction and Skin Lesions (Carvajal Syndrome). *Iran J Pediatr.* 2015;25(4):e370. doi:10.5812/ijp.370.
- Barber S, Day P, Judge M, et al. Variant Carvajal syndrome with additional dental anomalies. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(5):390–6. doi:10.1111/j.1365-263X.2012.01230.x.
- Mahoney MG, Sadowski S, Brennan D, et al. Compound heterozygous desmoplakin mutations result in a phenotype with a combination of myocardial, skin, hair, and enamel abnormalities. *J Invest. Dermatol.* 2010;130(4):968–78. doi:10.1038/jid.2009.357.
- Norgett EE, Lucke TW, Bowers B, et al. Early death from cardiomyopathy in a family with autosomal dominant striate palmoplantar keratoderma and woolly hair associated with a novel insertion mutation in desmoplakin. *J Invest Dermatol.* 2006;126(7):1651–4. doi:10.1038/sj.jid.5700291.
- Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2761–6.

23. Drezner JA, Fudge J, Harmon KG, et al. Warning symptoms and family history in children and young adults with sudden cardiac arrest. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(4):408-15. doi:10.3122/jabfm.2012.04.110225.
24. Williams T, Machann W, Kuhler L, et al. Novel desmoplakin mutation: juvenile biventricular cardiomyopathy with left ventricular non-compaction and acantholytic palmoplantar keratoderma. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(12):1087-93. doi:10.1007/s00392-011-0345-9.
25. Stollberger C, Blazek G, Gessner M, et al. Age-dependency of cardiac and neuromuscular findings in adults with left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol.* 2015;115(9):1287-92. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.014.
26. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(21):2302-10. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.552.
27. Malčić I, Buljević B. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Naxos island disease and Carvajal syndrome. *Central European Journal of Paediatrics.* 2017;13(2):93-106. doi:10.5457/p2005-114.177.
28. Baykan A, Olgar Ş, Argun M, et al. Different clinical presentations of Naxos disease and Carvajal syndrome: Case series from a single tertiary center and review of the literature. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(5):404-8. doi:10.5152/akd.2014.5413.
29. Rasmussen TB, Hansen J, Nissen PH, et al. Protein expression studies of desmoplakin mutations in cardiomyopathy patients reveal different molecular disease mechanisms. *Clin Genet.* 2013;84(1):20-30. doi:10.1111/cge.12056.
30. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, et al. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42:319-27. doi:10.1016/S0735-1097(03)00628-4.
31. Arbustini E, Narula N, Dec WG, et al. The MOGE(S) Classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(22):2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
32. Herbert Pratt C, Potter CS, Fairfield H, et al. DSP rul: a spontaneous mouse mutation in desmoplakin as a model of Carvajal-Huerta syndrome. *Exp Mol Pathol.* 2015;98(2):164-72. doi:10.1016/j.yexmp.2015.01.015.
33. Armstrong DK, McKenna KE, Purkis PE, et al. Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmoplantar keratoderma. *Hum. Molec. Genet.* 1999;8:143-48.
34. Uzumcu A, Norgett EE, Dindar A, et al. Loss of desmoplakin isoform I causes early onset cardiomyopathy and heart failure in a Naxos-like syndrome. *J Med. Genet.* 2006;43(2):e5. doi:10.1136/jmg.2005.032904.
35. Pigors M, Schwieger-Briel A, Cosgarea R, et al. Desmoplakin mutations with palmoplantar keratoderma, woolly hair and cardiomyopathy. *Acta Derm. Venereol.* 2015;95:337-40. doi:10.2340/00015555-1974.
36. Kang H, Weiss TM, Bang I, et al. Structure of the Intermediate Filament-Binding Region of Desmoplakin. *PLoS ONE* 2016;11:e0147641. doi:10.1371/journal.pone.0147641.