



## A clinical case of peripartum cardiomyopathy with shortened variants of the TTN gene

Timur ABDULLAEV<sup>1</sup>, Igor TSOI<sup>2</sup>, Saodat MIRZARAKHIMOVA<sup>3</sup>,  
Anvar KUVATOV<sup>4</sup>, Otabek KHUDOYBERGANOV<sup>5</sup>,  
Natalia CHAKOVA<sup>6</sup>

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center (RSSPMS) of Cardiology,  
GNU "Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus"

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received April 2024  
Received in revised form  
15 May 2024  
Accepted 15 June 2024  
Available online  
25 June 2024

#### Keywords:

molecular genetic testing,  
ventricular tachycardia,  
TTN gene,  
cardiac MRI,  
clinical case.

### ABSTRACT

**The purpose of the article is to** use of genetic studies in patients with peripartum cardiomyopathy for the differential diagnosis of primary dilated cardiomyopathy. Two patients underwent molecular-genetic and laboratory instrumental examination, including a 12-lead ECG, 24-hour ECG monitoring and transthoracic cardiac echocardiography. The results of laboratory and instrumental research methods in both patients met all the criteria for peripartum cardiomyopathy. However, genetic testing revealed pathogenic mutations c.89017C>T (p.Arg29673\*, rs886038916); c.83315\_83837del (p.Asn27772Ilefs\*9) in the TTN gene, which may be the cause of dilated cardiomyopathy. Our clinical observations have shown that the use of molecular-genetic studies in patients with peripartum cardiomyopathy can reveal primary dilated cardiomyopathy masked by pregnancy, which can help in the further treatment and prevention of cardiovascular complications in patients and their relatives.

2181-1415/© 2024 in Science LLC.

DOI: <https://doi.org/10.47689/2181-1415-vol5-iss3-pp205-212>

This is an open access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

<sup>1</sup> Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Heart Failure and Non-Coronogenic Myocardial Diseases, RSSPMS Cardiology. E-mail: [escardio@mail.ru](mailto:escardio@mail.ru)

<sup>2</sup> Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Heart Failure and Non-Coronogenic Myocardial Diseases, RSSPMS of Cardiology. Tashkent, Uzbekistan. E-mail: [tsoigor@inbox.ru](mailto:tsoigor@inbox.ru)

<sup>3</sup> Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher, Department of Heart Failure and Non-Coronogenic Myocardial Diseases, RSSPMS Cardiology. E-mail: [dr.saodat@bk.ru](mailto:dr.saodat@bk.ru)

<sup>4</sup> Medical Resident, Department of Heart Failure and Non-Coronogenic Myocardial Diseases, RSSPMS of Cardiology. E-mail: [anvarkuvatov35@gmail.com](mailto:anvarkuvatov35@gmail.com)

<sup>5</sup> Postgraduate student, Department of Heart Failure and Non-Coronogenic Myocardial Diseases, RSSPMS Cardiology. E-mail: [cardiologotash90@gmail.com](mailto:cardiologotash90@gmail.com)

<sup>6</sup> Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, GNU "Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Republic of Belarus. E-mail: [n.chakova@igc.by](mailto:n.chakova@igc.by)

# Клинический случай перипартальной кардиомиопатии с укороченными вариантами гена TTN

## АННОТАЦИЯ

### Ключевые слова:

молекулярно-генетическое тестирование, желудочковая тахикардия, ген TTN, МРТ сердца, клинический случай.

В статье рассмотрено применение генетических исследований у пациентов с перипартальной кардиомиопатией (ПКМП) для дифференциальной диагностики первичной дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Двум пациентам проведено молекулярно-генетическое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ и трансторакальную эхокардиографию сердца. Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования у обоих пациентов соответствовали всем критериям ПКМП. Однако генетическое тестирование выявило патогенные мутации c.89017C>T (p.Arg29673\*, rs886038916); c.83315\_83837del (p.Asn27772Ilefs\*9) в гене TTN, которые могут быть причиной дилатационной кардиомиопатии. Наши клинические наблюдения показали, что использование молекулярно-генетических исследований у пациентов с ПКМП может выявить первичную ДКМП, маскированную беременностью, что может помочь в дальнейшем лечении и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов и их родственников.

## ВЕДЕНИЕ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется расширением левого желудочка (ЛЖ) или бивентрикулярной дилатацией с систолической дисфункцией миокарда при отсутствии факторов гемодинамической перегрузки (таких как гипертензия, клапанные пороки, врожденные аномалии сердца) или коронарной патологии (например, ишемическая болезнь сердца), достаточных чтобы вызвать глобальную систолическую дисфункцию [1]. Распространенность ДКМП составляет 36,5 случаев на 100 тыс. человек, но среди всех видов кардиомиопатий доля ДКМП составляет 50–60% [2]. ДКМП имеет много известных и, вероятно, много неизученных причин. Условно их можно разделить на генетические и негенетические. Генетические нарушения составляют одну треть пациентов с различными типами наследования (аутосомно-доминантный, Х-сцепленный, аутосомно-рецессивный или митохондриальный.) Негенетические причины составляют две трети случаев и возникают в ответ на повреждение сердца вследствие известных факторов, в частности: инфекционных агентов (вирусов, бактерий, грибов, паразитов); токсинов (алкоголя, лекарств для химиотерапии онкологических заболеваний), тяжёлых металлов (кобальта, ртути, мышьяка, свинца); аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, склеродермии, системных васкулитов и др.); нервно-мышечных заболеваний (мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера); болезней обмена веществ, эндокринной системы и во время беременности (перипартальный период) [3].

Дифференциальная диагностика ПКМП от первичной ДКМП, маскируемая беременностью очень сложна без молекулярно-генетических исследований. В настоящей работе описаны результаты комплексного клинко-инструментального и генетического исследования с использованием технологий секвенирования нового поколения (NGS) двух пациентов с ДКМП, маскированная беременностью.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Двум пациентам (женщинам в возрасте 35 и 20 лет) проведено молекулярно-генетическое и клинко-инструментальное обследование, включавшее ЭКГ в 12 отведениях (ЭКГ-12), суточное мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ). Диагноз ПКМП поставлен в соответствие со следующими критериями: (основные) появление застойной СН на последнем месяце беременности или в течение 5 месяцев после родов; отсутствие причины для СН; отсутствие заболеваний сердца до последнего месяца беременности; (дополнительные) систолическая дисфункция левого желудочка сердца в виде снижения фракции укорочения и скорости укорочения круговых волокон миокарда и снижения фракции выброса (<45%), выявляемая с помощью ЭхоКГ. При ХМ ЭКГ оценивали количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС), наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и другие нарушения ритма и проводимости. При ЭхоКГ оценивали структуру, размеры и состояние сердечной мышцы и клапанов. Генетическое исследование выполнено методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) кодирующей последовательности 128 генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с использованием панели Cardio Solution extended (Sophia Genetics). Исследование проведено в РСНПМЦ Кардиологии (г. Ташкент) на приборе MiSeq (Illumina). Диагностически значимыми считали вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. Генотипирование и анонимная публикация результатов проведены с письменного согласия пациента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая и генетическая характеристика наблюдаемых пациентов представлена в таблице.

Характеристика	Пациент 1	Пациент 2
Возраст постановки диагноза (лет)	34	20
Семейный анамнез	Неотягощен	Неотягощен
Изменения на ЭКГ-12	Отсутствие прогрессии зубца R в отведениях V1-V4, инверсия зубца T в отведениях V3-V6, I, II, aVL и aVF	Инверсия зубца T в отведениях V3-V5, II, III и aVF
ЖЭС по данным ХМ ЭКГ (количество в сутки/ парные)	229/3	24/1
ЖТ(устойчивая/неустойчивая)	нет/есть	есть/есть
<b>Изменения по данным ЭхоКГ</b>		
ЛЖ КДР (см)	6,7 – (3,9-5,5)	6,4 – (3,9-5,5)
ЛЖ КСР (см)	5,7 – (2,5-4)	5,0 – (2,5-4)

ПЖ баз (см)	5,2 – (до 4,1)	3,6 – (до 4,1)
ПЖ ср (см)	3,7 – (до 3,5)	3,6 – (до 3,5)
иКДО (мл/м2)	90,5 – (до 79)	147,52 – (до 79)
ПП (см)	5,0x6,7 – (3,6 x 4,8)	3,4x5,3 – (3,6 x 4,8)
иЛП (мл/м2)	71,2 – (34)	60 – (34)
ФВ (%)	27,28 – (>54)	37,98 – (>54)
<b>Генетическая характеристика</b>		
Мутации в гене	TTN, MYH6	TNN, FLNC и CACNA1C

**Сокращения:** КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, иКДО – индекс конечно-диастолического объема, ФВ – фракция выброса, иЛП – индексированный объем левого предсердия, ПП – правое предсердие, ПЖ баз – базальный диаметр правого желудочка, ПЖ ср – срединный диаметр правого желудочка, ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ.

### Клинический случай №1

Пациентка А., 35-летняя женщина, обратилась в РСНПМЦ Кардиологии с жалобами на одышку и перебои сердца при минимальной физической нагрузке, усиление одышки в горизонтальном положении, снижение объема мочеиспускания и общую слабость. Симптомы впервые появились после родов во время третьей беременности в родильном доме. Пациентка не страдает ишемической болезнью сердца, гипертонией или клапанными нарушениями сердца и ранее не отмечала вышеуказанные симптомы. На стандартном ЭКГ-12 отмечаются рубцовые изменения по передне-перегородочной стенке ЛЖ и нарушение процессов реполяризации передне-перегородочной, верхушки, боковой и задней стенки ЛЖ (рис. 1). На серии ХМ ЭКГ зарегистрированы желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. При трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) было обнаружено расширение всех полостей сердца. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка снижена. Наблюдается митральная и трикуспидальная недостаточность третьей степени, а также диастолическая дисфункция левого желудочка второго типа (см. табл.1). На основании данных ТТЭ и анамнеза больного был установлен диагноз ПКМП. Для дифференциальной диагностики от первичной ДКМП, маскируемой беременностью, проведено генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). Исследование выявило вероятно патогенный вариант c.83315\_83837del (p.Asn27772Ilefs\*9) в гене TTN, который может быть причиной ДКМП. Также был обнаружен вариант с неизвестной клинической значимостью c.4193G>A (p.Arg1398Gln, rs150815925) в гене MYH6, который также может быть связан с наблюдаемым фенотипом заболевания.

**Рисунок 1. ЭКГ-12 пациентки А.** Отсутствие прогрессии зубца R в отведениях V1-V4, инверсия зубца T в отведениях V3-V6, I, II, и aVL.

**Figure 1. ECG-12 in patient A.** Absence of R wave progression in leads V1-V4, T wave inversion in leads V3-V6, I, II, and aVL.





## Клинический случай №2

Пациентка У., 20-летняя женщина, обратилась в РСНПМЦ Кардиологии с жалобами на сухой кашель, одышку и перебои сердца при минимальной физической нагрузке, усиление одышки в горизонтальном положении, отеки на ногах и общую слабость. Из анамнеза известно, что ранее пациентка не страдала сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во время первой беременности у неё была анемия, из-за которой она получала стационарное лечение. После родов, через 2 месяца, начались вышеуказанные симптомы. На стандартном ЭКГ-12 отмечается нижнепредсердный ритм с ЧСС 62 уд/мин. Нарушение процессов реполяризации передне-перегородочной, верхушки, боковой и задней стенки ЛЖ (рис. 2). На серии ХМ ЭКГ зарегистрированы желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, эпизоды устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии. При ТТЭ исследовании обнаружено дилатация левого предсердия и левого желудочка. В верхушке ЛЖ определяется тромб 28x15 мм. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка снижена. Систolicеское давление в легочной артерии в пределах 49 мм.рт.ст. Сепарация листков перикарда до 13 мм. Наблюдается митральная и трикуспидальная недостаточность второй степени и аортальная недостаточность первой степени, а также диастолическая дисфункция левого желудочка третьего типа (см. табл.1). На основании данных ТТЭ и анамнеза больного был установлен диагноз ПКМП. Для дифференциальной диагностики от первичной ДКМП, маскируемой беременностью, проведено генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). Исследование выявило вероятно патогенный нонсенс-вариант с.89017C>T (p.Arg29673\*, rs886038916) в гене TTN, которые может быть причиной дилатационной кардиомиопатии. Обнаружены также 2 варианта с неизвестной клинической значимостью: вариант с.1364C>T (p.Ala455Val, rs777210524) в гене FLNC и новый вариант с.5624+2T>G, затрагивающий сайт сплайсинга, в гене CACNA1C, которые также могут иметь отношение к наблюдаемому фенотипу заболевания.

**Рисунок 2. ЭКГ-12 пациентки У. Инверсия зубца Т в отведениях V2-V5, II, III и aVF.**  
**Figure 2. ECG-12 in patient U. T wave inversion in leads V2-V5, II, III и aVF.**



## ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностические трудности при дифференциальной диагностике ДКМП и ПКМП возникают из-за их схожих клинических проявлений и эхокардиографических данных в послеродовом периоде. Оба состояния проявляются симптомами сердечной недостаточности, дилатацией желудочков и снижением фракции выброса. Физиологический стресс в послеродовом периоде может маскировать ранее существовавшую субклиническую ДКМП, что приводит к первоначальному ошибочному диагнозу ПКМП [4]. Генетическое тестирование все чаще признается ценным инструментом в диагностике кардиомиопатий. Выявление мутаций в генах, ответственных за кардиомиопатии, может иметь важное значение для ведения пациентов, семейного скрининга и прогноза [5]. Использование генетических исследований у наших пациентов способствовало постановке правильного диагноза и определению прогноза больных, что позволило уделить больше внимания лечению и профилактике сердечно-сосудистых осложнений, включая внезапную сердечную смерть. В результате генотипирования у пациентки А. была обнаружена новая делеция c.83315\_83837del в гене TTN. Это приводит к сдвигу рамки считывания, образованию преждевременного стоп-кодона и синтезу укороченного варианта титина. У пациентки У. была выявлена вероятно патогенная нонсенс-мутация c.89017C>T в гене TTN, который кодирует белок титин. Предполагается, что p.Arg29673\* вызывает потерю нормальной функции белка из-за образования преждевременного стоп-кодона и синтеза укороченного варианта титина. Замена p.Arg29673\* находится в области А-бэнда титина, где располагается большинство усеченных патогенных вариантов, связанных с дилатационной кардиомиопатией.



[6]. В работе James S. Ware, Ph.D., M.R.C.P., Jian Li, Ph.D., et al (2016), включившие 172 женщин с перипартальной кардиомиопатией, проведено генетическое исследование которое выявило у 26 больных, 26 различных редких гетерозиготных усеченных вариантов мутаций в восьми различных генах. У 17 больных определено мутации в гене TTN [7]. В настоящее время помимо генетических исследований неоценимую помощь в диагностике кардиомиопатии оказывают магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) и эндомикардиальная биопсия. МРТ сердца обеспечивает детальную характеристику ткани миокарда и может выявить диффузный фиброз миокарда и паттерны позднего усиления гадолиния, которые более характерны для ДКМП, чем для ПКМП [8]. Эндомикардиальная биопсия остаётся окончательным диагностическим инструментом для дифференциации различных кардиомиопатий. Гистопатологическое исследование может выявить специфические изменения миокарда, такие как интерстициальный фиброз, гипертрофия миоцитов и воспалительные инфильтраты, которые характерны для ДКМП, но обычно отсутствуют при ПКМП. Эндомикардиальная биопсия имеет важное значение для подтверждения ДКМП у пациентов с начальным подозрением на ПКМП, что служит руководством для надлежащего лечения [9].

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ:**

1. Heinz-Peter Schultheiss, DeLisa Fairweather, Alida L. P. Caforio, Felicitas Escher, Ray E. Hershberger, Steven E. Lipshultz, Peter P. Liu, Akira Matsumori, Andrea Mazzanti, John McMurray and Silvia G. Priori: "Dilated cardiomyopathy" Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1): 32. Published online 2019 May 9. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1
2. Vivek Sarohi, Shriya Srivastava, Trayambak Basak: "A Comprehensive Outlook on Dilated Cardiomyopathy (DCM): State-Of-The-Art Developments with Special Emphasis on OMICS-Based Approaches" J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2022, 9, 174. <https://doi.org/10.3390/jcdd9060174>
3. Prof Stephane Heymans MD a b, Neal K Lakdawala MD c, Prof Carsten Tschöpe MD d e f, Prof Karin Klingel MD. "Dilated cardiomyopathy: causes, mechanisms, and current and future treatment approaches" The Lancet Volume 402, Issue 10406, 16–22 September 2023, Pages 998-1011
4. Melinda B Davis, Zolt Arany, Dennis M McNamara, Sorel Goland, Uri Elkayam: "Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review" J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):207–221. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.014
5. Maria Luisa Peña-Peña, Juan Pablo Ochoa, Roberto Barriales-Villa, Marcos Cicerchia, Julián Palomino-Doza, Joel Salazar-Mendiguchia, Arsonval Lamounier: "Clinical utility of genetic testing in patients with dilated cardiomyopathy". Med Clin (Barc). 2021; 156(10): 485-495. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.067
6. Amir Ghaffari Jolfayi, Erfan Kohansal, Serwa Ghasemi, Niloofar Naderi, Mahshid Hesami, MohammadHossein MozafaryBazargany, Maryam Hosseini Moghadam, Amir Farjam Fazelifar, Majid Maleki & Samira Kalayinia: "Exploring TTN variants as genetic insights into cardiomyopathy pathogenesis and potential emerging clues to molecular mechanisms in cardiomyopathies" Scientific Reports volume 14, Article number: 5313 (2024)

7. James S. Ware, Ph.D., M.R.C.P., Jian Li, Ph.D., Erica Mazaika, M.A., Christopher M. Yasso, B.S., Tiffany DeSouza, B.S., Thomas P. Cappola: Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathy N Engl J Med 2016; 374:233-241

8. Clement Lau, Uzma Gul, Boyang Liu, Gabriella Captur and Sandeep S. Hothi: “Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Familial Dilated Cardiomyopathy” Medicina 2023, 59(3), 439

9. Aldostefano Porcari, Chiara Baggio, Enrico Fabris, Marco Merlo, Rossana Bussani, Andrea Perkan and Gianfranco Sinagra: “Endomyocardial biopsy in the clinical context: current indications and challenging scenarios” Springer Nature, Volume 28, pages 123–135, (2023)