

PKP2 gēna analīze aritmogēnas labā kambara displāzijas reģistra pacientiem Latvijā

Luīze Bidiņa¹, Kaspars Kupics², Emma Sokolova²,
Mihaīls Pavlovičs², Zane Dobeļe³, Linda Piekuse³,
Oskars Kalējs², Andrejs Ērglis²

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

² Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija, Latvija

Ievads. Aritmogēna labā kambara kardiomiopātija / displāzija (ALKD) ir iedzimta slimība. Pēc Amerikas Sirds asociācijas (*American Heart Association*) datiem, ALKD prevalences ir 1 : 2000–1 : 5000. ALKD patoģenēzes pamatā ir mutācijas desmosomu kodējošajos gēnos, kas rada miokarda nomaīņas ar fibrotiskiem taukaudiem, kā rezultātā rodas substrāts aritmijām. Visbiežāk mutācijas aprakstītas PKP2 (12p11.21) gēnā. Svarīgi sekot līdzi slimības dinamikai, noteikt ģenētiskos faktoros, identificēt radniekus, kuri ir mutāciju nēsātāji, izvērtēt pēkšņas kardiālas nāves risku. Līdz šim Latvijā, kā arī Baltijā nav bijis šāda pacientu reģistra.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Darba mērķis bija veikt ALKD slimnieku identifikāciju Latvijā, vērtējot pēc diagnostikas kritērijiem (*Revised Task Force Criteria*, 2010. gads), noteikt pēkšņas kardiālas nāves (PKN) risku, ALKD ģenētiskos faktoros, to korelāciju ar fenotipu. Šobrīd reģistrā ir 20 pacientu, kuriem ikgadējās vizītēs tiek novērtēta slimības dinamika, veicot elektrokardiogrāfiju, ehokardiogrāfiju un Holtera pierakstu. Pacientiem tiek veikta sirds magnētiskā rezonanse, PKP2 gēna analīze pēc tiešās sekvenēšanas metodes. Atrastās ģenētiskās variācijas tika pārbaudītas ALKD datubāzē. Trīs eksoni tika analizēti 50 veseliem Latvijas iedzīvotājiem.

Rezultāti. No 20 ALKD slimniekiem 8 (40%) ir vīrieši. Diagnoze apstiprināta ir 16 (80%) pacientiem, robeždiagnoze – 4 (20%) pacientiem. Izmaiņas EKG: Epsilon vilnis – 2 (10%) pacientiem, invertēti T viļņi V1-V2 – 5 (25%) pacientiem, īslaicīgas ventrikulāras tahikardijas – 10 (50%) pacientiem, ilglaicīgas – 3 (15%) pacientiem. Holtera pierakstā ventrikulāras ekstrasistolē – 19 (95%) pacientiem, VES > 500/24 h – 13 (65%) pacientiem. Ehokardiogrāfijā labā kambara izvelvēšanās – 15 (75%) pacientiem, PALX RVOT ≥ 32 mm – 9 (45%) pacientiem, PSAX RVOT ≥ 36 mm – 14 (70%) pacientiem. Pēkšņas kardiālas nāves risks: augsts – 4 (20%) pacientiem, vidēji augsts – 13 (65%) pacientiem, zems – 3 (15%) pacientiem. Terapija: beta blokatori – 9 (45%) pacientiem, radiofrekvences katetrablācija – 8 (40%) pacientiem, ICD – 3 (15%) pacientiem.

Pacientiem tika atklātas šādas nepatogēnas ALKD datubāzē aprakstītas ģenētiskās variācijas:

c.1097T>C (rs80325569), MAFpacientiem (MAFp) = 0,1, MAFEU = 0 (p = 0);

c.2145+45G>A (rs10772008), MAFp = 0,25, MAFEU = 0,19 (p = 0,85);

c.2145+72A>G (rs7967264), MAFp = 0,07, MAFEU = 0,067 (p = 1);

c.2578-69G>A (rs7956824), MAFp = 0,42, MAFEU = 0,32 (p = 0,46);

c.2489+14insC, MAFp = 0,12, MAFLV = 0,04 (p = 0,61);

c.2300-21delG (rs57690055), MAFp = 0,12, MAFEU = 0,13 (p = 1).

Ģenētiskās variācijas ar iespējamu patogenitāti: c.1592T>G (rs147240502), MAFp = 0,07, MAFLV = 0, MAFEU = 0,006 (p = 0,018, OR = 12,82, CI 95% 1,7–75,57) un *splice site mutation* c.2489+1G > A (MAFp = 0,02, MAFLV = 0, MAFEU = 0 (p = 0,008).

Tika identificētas 3 līdz šim neregistrētas, iespējams, nepatogēnas ģenētiskas variācijas: c.2489+131G > A, MAFp = 0,14, MAFLV = 0,2 (p = 0,73); c.2489+72delA, MAFp = 0,25, MAFLV = 0,12 (p = 0,13); c.1035-5T > C, MAFp = 0,5, MAFLV = 0,5 (p = 1).

Secinājumi. Latvijas ALKD reģistrā pagaidām iekļauti 20 pacienti, kas ir 2–5% no Latvijas pacientiem, salīdzinot ar vidējo prevalenci pasaulē, tādēļ jāuzlabo diagnostika un slimības atpazīstamība. Pacientiem klīniski dominē VES Holtera pierakstā, izmaiņas ehokardiogrāfijā. Augsts PKN risks ir 4 (20%) pacientiem. Biežāk lietotā terapija ir beta blokatori – 9 (45%) pacientiem. ICD implantēti 3 (15%) pacientiem. PKP2 gēnā identificētas 6 nepatogēnas, aprakstītas ģenētiskas variācijas, 4 neaprakstītas, domājams, nepatogēnas, ģenētiskas variācijas un divas ar augstu varbūtību patoloģiskas mutācijas diviem pacientiem. Šobrīd par genotipa un fenotipa korelāciju vēl nevar spriest zemā pacientu skaita dēļ. Pētījums tiek turpināts, un citi ar ARVD saistīti gēni tiks sekvenēti.