

Kritēriji Vilsona slimības klīniskajai un molekulārajai diagnostikai

*Agnese Zariņa, Linda Piekuse, Madara Kreile,
Ieva Tolmane^{1,2}, Jāzeps Keišs¹, Aleksandrs Černušenko¹,
Gunta Čerņevska³, Ieva Puķīte³, Zita Krūmiņa³,
Astrīda Krūmiņa⁴*

*Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija,
Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra, Latvija*

*¹ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,
stacionārs "Latvijas infektoloģijas centrs", Latvija*

² Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

³ Paula Stradiņa Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

⁴ Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

Ievads. Vilsona slimība (VS) ir pārmantojama vara uzkrāšanās slimība ar vidējo biežumu Eiropā 1 : 30 000. Patoloģijas iemesls ir dažādas mutācijas *ATP7B* gēnā. Slimības klīniskās izpausmes ir ļoti variablas, sākot ar asimptomātisku norisi un neskaidras ģenēzes hepatītu, beidzot ar smagiem aknu bojājumiem, neiroloģiskām izpausmēm un citiem orgānu bojājumiem. Neskatoties uz variablu izpausmi, Vilsona slimībai ir izstrādāti diagnostiskie kritēriji (2001. g. Leipcigā), kas ietver gan laboratoriskos, klīniskos, gan arī molekulāros izmeklējumus; VS diagnozi var uzstādīt arī bez molekulārajiem izmeklējumiem, ja ir veikti specifiskie laboratorie izmeklējumi vai klīniskā atrade, kura atbilst VS. Asimptomātiskiem slimniekiem VS diagnozi var noteikt, galvenokārt tikai veicot molekulāros izmeklējumus.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Mērķis ir noskaidrot biežākās indikācijas un VS specifisko izmeklējumu pielietojanas biežumu pacientu paraugu nosūtīšanai uz Vilsona slimības DNS diagnostiku. Analizēti 235 pacientu dati, kas atrodami nosūtījumos, Vilsona slimības DNS diagnostikai RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā laikā no 2004. līdz 2015. gadam. Visiem pacientiem veikta biežākās (40–60% Eiropā) VS izraisošās mutācijas H1069Q noteikšana, izmantojot *PCR Bi-PASA* metodi (Polakova, et al., 2007), kā arī daļai pacientu veikta atsevišķu *ATP7B* gēna eksonu tiešā sekvenēšana.

Rezultāti. No 2004. līdz 2015. Vilsona slimības DNS diagnostikai nosūtīti 235 pacienti, kā arī 30 pacientu radnieku asins paraugi (37,74% sieviešu, 62,26% vīriešu, vidējais vecums 28,6 gadi) kopā 265 indivīdi; VS kā galīgā diagnoze klīniski noteikta 60 no nosūtītajiem pacientiem (> 4 punkti, Leipcigas 2001. gada kritēriji). Molekulāri VS apstiprināta 35 pacientiem un pieciem pacientu radniekiem ar genotipiem H1069Q/H1069Q; H1069Q/2298_2299insC; H1069Q/D1267G; H1069Q/D765N. Specifiskie VS izmeklējumi: varš urīnā bija noteikts 41,51% pacientu (63% no molekulāri apstiprinātajiem pacientiem); ceruloplazmīns – 44,91% (77,5% no molekulāri apstiprinātajiem pacientiem); Kaizera–Fleišera gredzens – 11,32% (23% no molekulāri apstiprinātajiem pacientiem). VS raksturīgie hepatoloģiskie simptomi bija sastopami 43,02% pacientu (73% no molekulāri apstiprinātajiem pacientiem). Neiroloģiskā simptomātika bija vērojama 18,11% pacientu (30% no molekulāri apstiprinātajiem pacientiem).

Secinājumi.

1. Vilsona slimība tiek diagnosticēta, balstoties uz specifiskiem bioķīmiskajiem izmeklējumiem: paaugstināts vara līmenis urīnā, samazināts ceruloplazmīna līmenis asinīs, Kaizera–Fleišera gredzena atradi radzenē, kā arī tipiskajiem klīniskajiem simptomiem, kas korelē ar molekulāro atradi, kas liecina, ka Vilsona slimība ir labi atpazīstama bez molekulārās diagnostikas, bet tas var notikt vēlīnā slimības fāzē;
2. Molekulārā diagnostika ļoti labi noder Vilsona slimības asimptomātisko (biežāk jau esošo pacientu radnieku) un klīniski atipisko pacientu atklāšanai.