

Vilsona slimība Latvijā: 17 gadu pieredze molekulārajā diagnostikā

Agnese Zariņa^{1,2}, *Madara Kreile*^{1,2}, *Ieva Tolmane*^{3,4},
Aleksandrs Černušenko^{3,5}, *Gunta Čerņevska*⁶,
*Ieva Puķīte*⁶, *Zīta Krūmiņa*¹, *Linda Gailīte*²

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Latvijas Infektoloģijas centrs"

⁴ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

⁵ Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra, Latvija

⁶ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Ievads. Vilsona slimība (VS) ir autosomāli recesīva vara vielmaiņas patoloģija ar biežumu 1 : 30 000 Eiropā, kuru izraisa aptuveni 500 dažādi alēliskie varianti *ATP7B* gēnā (EASL vadlīnijas, 2012), no kuriem Eiropā biežākais (40–70 %) ir H1069Q. Pirmie VS klīniskie simptomi parasti parādās vecumā no 5 līdz 35 gadiem. Slimība galvenokārt skar aknas un centrālo nervu sistēmu. Klīniskās izpausmes ir ļoti dažādas – no asimptomātiskas ainas līdz fulminantai aknu mazspējai. VS diagnostika balstās uz Leipcīgā izstrādātajiem diagnostiskajiem kritērijiem (2011), pēc kuriem, sasniedzot četrus punktus, VS tiek apstiprināta.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Darba mērķis ir apkopot klīniskos un DNS diagnostikas datus VS pacientiem Latvijā, kuriem veikta molekulārā diagnostika RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā laikposmā no 2001. līdz 2018. gadam. Pētījumā tika iekļauti 60 pacienti, kuriem klīniski bija apstiprināta VS (> 4 punkti pēc Leipcīgas 2001. gada kritērijiem), un astoņi asimptomātiskie radnieki, kuriem VS diagnoze apstiprināta ģenētiski. Visiem pacientiem tika noteikts alēliskais variants H1069Q ar *PCR Bi-PASA* metodi (*Polakova et al.*, 2006), bet citi, retāki alēliskie varianti *ATP7B* gēnā tika noteikti, izmantojot tiešo sekvenēšanu. No ārstu nosūtījumiem tika analizēti slimības pirmie klīniskie simptomi, klasificējot tos trīs grupās: 1) hepatoloģiskie; 2) neiroloģiskie vai psihiatriskie; 3) jauktie simptomi. VS prevalences dzīvi dzimušo kohortās tika noteikta, pacientu skaitu dalot ar dzīvi dzimušo skaitu laikposmā no 1964. līdz 2012. gadam.

Rezultāti. No 68 pacientiem Latvijā VS ģenētiski apstiprināta 51 pacientam, 9 pacientiem alēliskais variants atrasts vienā alēlī, bet 8 pacientiem alēliskie varianti netika atrasti (identificēti 82,35 % alēļu). Kopumā *ATP7B* gēnā tika atrasti 23 dažādi alēliskie varianti (13 patogēni, divi – iepriekš neapstiprināti, 8 – nepatogēni). Biežākais alēliskais variants bija p.His1069Gln (66,9 % alēļu), kam sekoja p.Met769Hisfs*26 (3,7 % alēļu), bet pārējie alēliskie varianti tika atrasti tikai vienam pacientam vai ģimenei (< 1,7 % alēļu). Pētījumā iesaistītajiem pacientiem pirmie VS simptomi biežāk bija hepatoloģiskie (45,57 %), kā nākamie biežuma ziņā bija jauktie simptomi (22,78 %) un neiroloģiskie vai psihiatriskie simptomi (21,52 %), savukārt 10,13 % pacientu VS diagnosticēšanas brīdī bija asimptomātiski. No hepatoloģiskajiem simptomiem visbiežāk bija sastopams hronisks hepatīts (63,89 %), bet vidējais pirmo simptomu parādīšanās vecums bija 18,69 ± 8,85 gadi. No neiroloģiskajiem simptomiem prevalēja roku un / vai ķermeņa trīce (76,47 %), vidējais pirmo simptomu parādīšanās vecums – 26,38 ± 10,28 gadi, savukārt no jauktajiem simptomiem visbiežāk bija sastopama kombinācija – hronisks hepatīts ar roku un / vai ķermeņa trīci (88,89 %). VS prevalences dzīvi dzimušo kohortās bija 1 : 23 980.

Secinājumi.

1. Latvijā Vilsona slimība tiek labi diagnosticēta, bet šīs slimības sastopamības biežums varētu būt lielāks nekā vidēji Eiropā.
2. Latvijā līdz šim pielietotās Vilsona slimības molekulārās diagnostikas metodes ļauj identificēt lielāko daļu patogēno alēļu, bet, lai identificētu nezināmās alēles, nepieciešams ieviest citas metodes, kas varētu atklāt alēliskos variantus, ko nevar atklāt ar līdzšinējām metodēm (piemēram, lielas delēcijas).
3. Pacientiem Latvijā Vilsona slimība biežāk izpaužas ar slimībai raksturīgajiem simptomiem – hepatoloģiskajiem, neiroloģiskajiem vai psihiatriskajiem, vai ar jauktu simptomātiku.