

Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș

Școala de Studii Doctorale

Teza de doctorat - Rezumat

**CERCETĂRI INOVATIVE PRIVIND CORELAȚIA GENETICĂ, CLINICĂ ȘI
PARACLINICĂ ÎN MANAGEMENTUL PACIENȚILOR PEDIATRICI CU
CARDIOMIOPATIE HIPERTROFICĂ**

Doctorand: Stan (Blesneac) Cristina

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Togănel Rodica

Introducere

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o afecțiune heterogenă în ceea ce privește tabloul clinic și evoluția, afectând toate grupele de vârstă, de la nou-născut la vârstnic. Reprezintă principala cauză de moarte subită la adultul tânăr, aceasta putând fi chiar prima manifestare a bolii. La vârsta pediatrică, CMH reprezintă a doua cardiomiopatie ca frecvență, existând însă puține date cu privire la prevalența acestei afecțiuni în rândul copiilor. Cunoașterea datelor epidemiologice ale CMH la copii și colectarea lor sistematică este extrem de importantă, având în vedere heterogenitatea acestei grupe de vârstă în ceea ce privește evoluția clinică și paraclinică. În România nu există până în prezent date raportate la nivel național cu privire la epidemiologia CMH la grupa de vârstă pediatrică. Datele cu privire la stabilirea prognosticului și a riscului de moarte subită cardiacă (MSC) la grupa de vârstă pediatrică sunt mai puțin exacte comparativ cu clasa adultă, evaluarea prognosticului la copii reprezentând o provocare. Consultul genetic este extrem de important a fi efectuat în cazul copiilor cu CMH. Până în prezent există puține studii publicate cu privire la testarea genetică în CMH la vârsta pediatrică, majoritatea fiind concentrate pe studierea mutațiilor sarcomerice, acestea fiind limitate mai mult la raportări de cazuri, fără o evaluare sistematică a influenței mutației asupra evoluției și prognosticului acestei afecțiuni, ceea ce face ca datele cu privire la existența unei asocieri între etiologia genetică și prognosticul în CMH la populația pediatrică să fie insuficiente. Alături de mutațiile sarcomerice, o serie de alți factori, precum polimorfismele genelor care codifică sistemul RAA pot avea un impact asupra evoluției și prognosticului CMH la copil.

Studiul 1: Particularități epidemiologice în cardiomiopatia hipertrofică la copil

Primul studiu al tezei de doctorat este un studiu prospectiv, observațional, al cărui obiectiv l-a reprezentat evaluarea caracteristicilor epidemiologice ale copiilor diagnosticați și dispensarizați cu CMH în Clinica Cardiologie III Copii din cadrul Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant din Târgu Mureș. Acest studiu întărește faptul că CMH la grupa de vârstă pediatrică prezintă o heterogenitate importantă în ceea ce privește vârsta la momentul diagnosticului, forma etiologică, istoricul familial, simptomatologie, evoluție clinică. Majoritatea formelor clinice sunt de tip nonsindromic, aici fiind incluse și formele familiale. Datorită unicității acestui centru la nivel național, caracteristică ce derivă din înalta specializare și continuitatea pe care o oferă în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor cardiovasculare pediatrice, precum și datorită faptului că adresabilitatea acestui centru este de la nivelul tuturor regiunilor țării noastre, putem considera că pacienții pediatrici diagnosticați cu cardiomiopatie hipertrofică și incluși în acest studiu oglindesc profilul epidemiologic al cardiomiopatiei hipertrofice pediatrice la nivel național.

Studiul 2: Corelații clinice și paraclinice la copiii cu cardiomiopatie hipertrofică

CMH rămâne una dintre cele mai frecvente cauze de MSC la copii și adulții tineri. O mai bună înțelegere a relației dintre etiologie, fenotip și prognostic va facilita studiul sistematic al factorilor de risc pentru evenimente adverse la grupa de vârstă pediatrică, cu implicații majore în consilierea familială și

managementul clinic, ceea ce rezultă în ameliorarea morbidității și mortalității. Cel de-al doilea studiu din cadrul acestei teze de doctorat și-a propus o analiză comparativă în ceea ce privește evoluția clinică (obiectivată prin încadrarea în clasa funcțională) și paraclinică (laborator, ECG și ecocardiografic) a pacienților, raportat la vârsta pe care au avut-o la momentul diagnosticului și la istoricul familial de CMH sau/și MSC, respectiv identificarea unor corelații clinice-ecocardiografice, în scopul identificării parametrilor ecocardiografici ce pot fi utilizați ca factori prognostici, în scopul eficientizării managementului acestor pacienți. Conform rezultatelor acestui studiu, evoluția clinică a pacienților pediatrici cu CMH nu a fost influențată de vârsta mică la momentul diagnosticului, dar a fost influențată de istoricul familial pozitiv pentru cardiomiopatie hipertrofică și/sau MSC. Evoluția parametrilor ECG și a celor ecocardiografici a fost de asemenea semnificativ influențată de istoricul familial pozitiv și mai puțin de vârsta precoce la momentul diagnosticului. În urma analizei corelațiilor statistice dintre parametrii ecocardiografici și încadrarea pacienților în clasa funcțională NYHA/ROSS, a rezultat că parametrul ecocardiografic cu cea mai bună putere prognostică este gradientul în tractul de ejeție al ventriculului stâng, acesta având o specificitate de 73% și sensibilitate de 66% în predicția clasei funcționale IV la 12 luni de la momentul primei evaluări ecocardiografice, valoarea cut-off calculată fiind de 67mmHg.

Studiul 3: Studiul mutațiilor genelor MYH7, MYBPC3 și ACE și rolul lor în stabilirea prognosticului la pacienții pediatrici cu cardiomiopatie hipertrofică

Testarea genetică în CMH la copil a constituit obiectul puținelor studii până în prezent, majoritatea celor publicate fiind concentrate pe studierea mutațiilor sarcomerice. Cel de-al treilea obiectiv al acestui studiu a fost cel de a afla profilul genetic al copiilor cu CMH aflați în evidența centrului din Târgu Mureș, prin evaluarea mutațiilor (de tipul delețiilor, duplicațiilor) a două dintre cele mai frecvente gene implicate în etiologia CMH sarcomerică (MYH7 și MYBPC3), respectiv prin studierea polimorfismului de tip I/D a genei ACE, dar și cel de a identifica posibile corelații între prezența/absența mutației, respectiv între genotipul polimorfismului studiat și progresia CMH. În lotul studiat nu au fost identificate mutații la nivelul genelor sarcomerice MYH7 și MYBPC3. Menționăm totuși că, având în vedere costurile ridicate pe care le implică testarea genetică în CMH, nu fost posibilă testarea întregului panel genetic implicat în etiologia acestei afecțiuni, astfel încât studii viitoare sunt necesare în acest sens, în vederea aflării profilului genotipic sarcomeric al copiilor cu CMH din România. În studiul de față, în urma testării existenței unei corelații între evoluția clinică a pacienților (obiectivată prin încadrarea în clasa funcțională) și genotipul polimorfismului de tip I/D al genei ACE, nu s-a putut dovedi o influență a genotipului asupra evoluției clinice; rezultatele au evidențiat faptul că, în cazul lotului studiat, evoluția clinică a fost independentă de genotipul polimorfismului I/D al genei ACE. Testarea existenței unei corelații între genotipul polimorfismului studiat și evoluția paraclinică, ecocardiografică a pacienților (fiind urmăriti parametrii ecocardiografici care cuantifică severitatea hipertrofiei ventriculare stângi, parametrii care evaluează consecințele hemodinamice ale hipertrofiei ventriculare stângi asupra tractului de ejeție, respectiv parametrii ecocardiografici ai funcției diastolice), a relevat faptul că singurul parametru ecocardiografic influențat de genotipul polimorfismului de tip I/D al genei ACE în acest studiu a fost scorul Z al diametrului peretelui posterior al ventriculului stâng. Astfel, s-a constatat o corelație semnificativă statistic ($p=0.0417$) între valoarea acestui parametru la baseline și genotipul polimorfismului I/D al genei ACE, astfel: corelație negativă pentru genotipul II, respectiv pozitivă pentru genotipul DD și ID, ceea ce înseamnă că alela D este asociată cu un scor Z mai mare al diametrului peretelui posterior la BL, deci cu o hipertrofie mai severă, comparativ cu alela I. Alela D s-a corelat de asemenea cu vârsta mai mică la momentul diagnosticului, mediana vârstei fiind mai mică în cazul pacienților cu genotip DD și ID, comparativ cu cei cu genotip II, dar fără ca diferența să fie semnificativă din punct de vedere statistic.

Prin studiul profilului epidemiologic al CMH la vârsta pediatrică, evaluarea corelațiilor anamnestice-clinice-paraclinice în cazul pacienților pediatrici cu CMH, evaluarea mutațiilor sarcomerice (deleții/duplicații) și a rolului polimorfismului ACE I/D în evoluția pacienților pediatrici cu CMH, teza contribuie la progresul cercetărilor în ceea ce privește CMH la grupa de vârstă pediatrică. Aprofundarea cercetărilor în ceea ce privește impactul pe care îl are substratul genetic în dezvoltarea și progresia CMH, implică o mai bună înțelegere a relației genotip-fenotip, cunoașterea epidemiologiei, respectiv crearea unor modele de predicție a riscului pentru moartea subită cardiacă aplicabile la grupa de vârstă pediatrică ar îmbunătăți managementul acestor pacienți, ameliorând astfel morbiditatea și mortalitatea prin CMH.