



Sekvenciranje kliničkog eksoma u dijagnostici neurorazvojnih poremećaja; studija na uzorku od 252-oje djece s razvojnim zaostajanjem / intelektualnim poteškoćama

Ljubica Odak (ljubica.odak7@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Katarina Vulin (katarina_vulin@yahoo.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Ivona Sansović (ivonas3010@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Ana-Maria Meašić (anamaria.measic@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Adriana Bobinec (abobinec06@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Lara Šamadan (lara.samadan@kdb.hr) (Klinika za dječje bolesti Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

UVOD

Razvojno zaostajanje / intelektualne poteškoće su poremećaji koji zahvaćaju 1 – 3% djece u populaciji. Nerijetko su kod oboljelih prisutna i druga odstupanja poput autizma, epilepsije i kongenitalnih anomalija. U eri sekvenciranja novije generacije otkriveni su geni odgovorni za nastanak ovih poremećaja i kreirane metode analize genoma koje omogućuju postavljanje uzročne dijagnoze i kreiranja plana zdravstvene skrbi za oboljele.

CILJ

Ustanoviti učinkovitost genetičke obrade u djece s razvojnim zaostajanjem / intelektualnim poteškoćama kod koje je učinjen probir genoma analizom kliničkog eksoma (CES).

METODE I ISPITANICI

Učinjena je retrospektivna analiza rezultata kliničke i genetičke obrade CES analizom na uzorku od 252-oje djece s razvojnim zaostajanjem / intelektualnim poteškoćama. U oboljelih su ranijom obradom isključene kromosomske aberacije. CES analizi je prethodila detaljna fenotipizacija oboljelih kojom su definirana klinička obilježja i HPO kodovi na temelju kojih je rađena analiza. CES analiza je provedena uporabom Illumina TruSight One Kit.

REZULTATI

Kod 73 od 252 (29 %) oboljele djece CES analizom je ustanovljena genomska etiologija poremećaja. Najčešće je bila riječ o patogenim varijantama u genima uključenima u fundamentalne procese tijekom neurorazvoja, poput stanične diobe, organizacije citoskeleta, transkripcije, regulacije kromatina, staničnog signaliziranja i sinaptogeneze. U četvero od 73 (5,4%) djece CES analizom su ustanovljena dva genomska poremećaja. U 62/252 (24,6 %) oboljelih ustanovljene su varijante nepoznata značenja. U preostalih pacijenata nisu nađene promjene u genomu (117/252; 46,4%). Kliničkom su obradom u 252-oje djece ustanovljeni komorbiditeti; autizam 99/252 (39,3%), epilepsija 80/252 (31,7%), kongenitalne anomalije 103/252 (40,9%) i dismorfna obilježja 209 od 252 (82,9%).

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

CES analiza pokazala se učinkovitom u dijagnostičkoj obradi djece s razvojnim zaostajanjem / intelektualnim poteškoćama, u više od ¼ oboljelih. Detaljna klinička obrada i fenotipizacija oboljelih prije testiranja zasigurno je doprinijela učinkovitosti metode prilikom analize i interpretacije rezultata. Unatoč visokom dijagnostičkom doprinosu, kod najvećeg je dijela oboljelih etiologija poremećaja još uvijek nepoznata, što nameće potrebu primjene i drugih metoda analize genoma.

Analiza kliničkog egzoma u skupini pedijatrijskih bolesnika s nasljednom distrofijom mrežnice

Adriana Bobinec (abobinec06@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Ana-Maria Meašić (anamaria.measic@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Ivona Sansović (Ivona.Sansovic@kdb.hr) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Ljubica Odak (ljubica.odak7@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Katarina Vulin (katarina_vulin@yahoo.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

UVOD

Progresivna disfunkcija i/ili degeneracija fotosenzitivnih stanica oka, štapića i čunjića, dovodi do razvoja nasljednih distrofija mrežnice (NDM) koje se očituju simptomima slabljenja vida i u konačnici vode do sljepoće. NDM čine genetički i fenotipski heterogenu skupinu poremećaja, a jedan od najzastupljenijih oblika NDM-a, s incidencijom od 1:4000, jest pigmentna retinopatija. NDM-i se dijele na nesindromske (retinitis pigmentosa, distrofija čunjića i štapića, Leberova kongenitalna amauroza) i sindromske poremećaje (npr. Bardet-Biedlov, Joubertov, Senior-Lokenov ili Usherov sindrom), a pokazuju različite obrasce nasljeđivanja. Mutacije koje se povezuju s razvojem ovih poremećaja dosad su pronađene u više od 300 različitih gena.

CILJ

Metodom sekvenciranja nove generacije (engl. NGS) istražiti genetičku pozadinu NDM-a u skupini pedijatrijskih bolesnika.

METODE I ISPITANICI

U 35 bolesnika s uputnom dijagnozom NDM-a napravljeno je sekvenciranje kliničkog egzoma (engl. CES) uporabom TruSightOne Sequencing kita. Pritom je analizirano ukupno 4800 klinički relevantnih gena, s posebnim osvrtom na gene za koje je poznato da se povezuju s kliničkom slikom NDM-a. Prosječna dob ispitanika bila je 12 godina (raspon od 4 do 17 godina).

REZULTATI

U ukupno 69% bolesnika pronađene su različite patogene varijante, među kojima su najčešće bili zahvaćeni geni ABCA4 (3) i MFRP (3). Varijante od nepoznatog značenja otkrivene su kod 14% bolesnika, a u njih 17% nisu pronađene varijante u genima povezane s kliničkom slikom. Ukupno 88% bolesnika imalo je nesindromski oblik bolesti, dok je u preostalih 12% bolesnika dokazano sindromsko oboljenje.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Molekularna genetička analiza metodom NGS-a u bolesnika koji boluju od NDM-a pokazala se uspješnom u postavljanju točne kliničke dijagnoze te je omogućila preciznije genetičko savjetovanje. NGS se pokazao kao efikasna metoda za određivanje dijagnoze u 69% slučajeva. Ovaj je rad primio potporu Znanstvenog centra izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicine, Republika Hrvatska, te Europske unije putem Europskog fonda za regionalni razvoj, pod ugovorom KK.01.1.1.01.0008, projekt Reproaktivna i regenerativna medicina – istraživanje novih platformi i potencijala.

Dijagnostika neurokutanih sindroma primjenom genskog panela

Sanda Huljev Frković (sanda.huljev@gmail.com) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za genetiku i bolesti metabolizma, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Ana Juras (ajuras@kbc-zagreb.hr) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za citogenetiku), Marija Vidaković (marijavidakov1984@gmail.com) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za genetiku i bolesti metabolizma), Branka Runtić Jurić (branka.runtic@gmail.com) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za genetiku i bolesti metabolizma), Kristina Crkvenac Gornik (kristina.crkvenac@kbc-zagreb.hr) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za citogenetiku)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

UVOD

Neurokutani sindromi ili fakomatoze skupina su poremećaja koji dominantno zahvaćaju živčani sustav i kožu, a prezentiraju se varijabilnom kliničkom slikom.

CILJ

Dvije su najčešće fakomatoze neurofibromatoza (NF) i kompleks tuberozne skleroze (TSC). Iako se njihova dijagnoza uglavnom temelji na kliničkim kriterijima, analiza gena važna je u svrhu potvrde kliničke sumnje te savjetovanja obitelji.

METODE I ISPITANICI

Od uvođenja ciljanog genskog panela primjenom metode sekvenciranja nove generacije (engl. *next generation sequencing*) u našoj je ustanovi obrađeno 26 uzoraka pacijenata sa sumnjom na fakomatozu. U panel su uključeni geni NF1, NF2, TSC1, TSC2, gen SPRED1 za Legiusov sindrom, gen VHL za sindrom Von Hippel Lindau i gen KIT za piebaldizam. Rezultati sekvenciranja analizirani su računalnim programom Agilent Sure-Call 4.2.2.3 (Agilent) i pretraživanjem baza OMIM, ClinVar, HGMD, gnomAD i dbSNP. Sekvenciranjem su obuhvaćene sve kodirajuće regije analiziranih gena s granicama egzon-intron (± 25 pb). U pacijenata sa sumnjom na NF rađeni su MLPA setovi P081 i P082 u cilju otkrivanja velikih duplikacija i delecija gena NF1 i NF2.

REZULTATI

Vjerojatno patogene i patogene varijante nađene su u 9 od 26 bolesnika (34,6%). U pacijenata sa sumnjom na NF1 pozitivan nalaz nađen je u 6 od 14 uzoraka, kod sumnje na TSC1/2 u 1 od 9, a kod sumnje na VHL u 2 od 3 uzorka. U ostalim genima obuhvaćenim panelom nisu nađene patogene ni vjerojatno patogene varijante.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Positivan nalaz našega panela potvrđuje kliničku sumnju na fakomatozu i omogućuje primjereno genetsko savjetovanje obitelji bolesnika. U slučaju negativnog nalaza, s obzirom na nemogućnost detektiranja velikih delecija i/ili duplikacija gena, strukturnih preslagivanja, mozaicizma u niskom postotku te regija u genima koje nisu obuhvaćene panelom, dijagnoza neurokutanog sindroma nije u potpunosti isključena. U takvim slučajevima indicirana je konzultacija vodećeg liječnika i genetičara s ciljem utvrđivanja potrebe i mogućnosti daljnje genetske obrade.

Dijete kao zdravi ispitanik u obitelji s obiteljskim oblikom multiple hereditarne egzostoze – razjašnjenje genske podloge bolesti u majke

Andjela Bevanda (andjela.bevanda@gmail.com) (Dom zdravlja Zagrebačke županije; CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston), Robert Belužić (robertbeluzic@gmail.com) (Institut Ruđer Bošković; CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston), Petra Sulić (petrasulic@yahoo.com) (OB "Dr. Ivo Pedišić"; CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston), Nives Živković (niveszivkovic93@gmail.com) (Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston) Luka Lovrenčić (lovrencic.luka@outlook.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Ana Čupić (anacupic23@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston), Nina Fajs (nina.fajs@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston), Matea Bagarić (matea.bagaric7@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Goran Skular (goran.skular@gmail.com) (SL solucije d.o.o.), Boris Gašpić (bgaspic@gmail.com) (SL solucije d.o.o.), Tvrtko Sokolovski (tvrtko.sokolovski@gmail.com) (SL solucije d.o.o.), Mario Ćuk (mcuk2606@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu).

UVOD

U ovom sažetku bit će predstavljeni rezultati združene trio analize genskog sekvenciranja cijeloga genoma (engl. *whole genome sequencing* – WGS) jedne obitelji. Riječ je o petogodišnjem dječaku bez kliničkih znakova bolesti i majci s kliničkim znakovima multiple hereditarne egzostoze koja nikad nije genski testirana. Slične tegobe imao je majčin otac. Mutiple hereditarne egzostoze autosomno su dominantna bolest karakterizirana višestrukim izbočinama kostiju prekrivenim hrskavicom, najbrojnijima u metafizama dugih kostiju, a mogu se pojaviti i na dijafizama. Liječenje obuhvaća učestale ortopedске intervencije. Malignomi se javljaju u 0,5 – 2% oboljelih.

CILJ

Istaknuti ulogu združene trio WGS analize u otkrivanju nasljednih bolesti u obiteljima.

METODE I ISPITANICI

U sklopu projekta CROseq – Genomebank sudjelovali su majka, otac i sin jedne obitelji. Inicijalno je učinjena fenotipizacija sudionika prema HPO (The Human Phenotype Ontology) šifrniku. Potom je uzorkovano 3 mL periferne krvi te izolirana zametna nDNA i mtDNA. Sekvenciranje cijeloga genoma učinjeno je na platformi Illumina NovaSeq 6000 sa 100%-tnim obuhvatom gena i varijanti koje preporučuje ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Na kraju su varijante klasificirane prema pravilima ACMG-a kao patogene, vjerojatno patogene ili varijante nejasna značaja.

REZULTATI

Analizom se doznaje da je majka heterozigot za varijantu EXT1 (exostosin glycosyltransferase 1) gena na kromosomu 8. Riječ je o genskoj varijanti u kojoj se dogodila supstitucija jednoga para baza (c.1019G>A), što je rezultiralo promjenom aminokiseline (p.Arg340His) u sastavu proteina (mutacija krivog smisla). Ova varijanta se klasificira kao patogena u ClinVaru i prema pravilima ACMG-a. Ona ima iznimno nisku frekvenciju u populaciji prema podacima iz gnomAD-a (Genome Aggregation Database). Mutacije u navedenom genu povezane su s bolesti multiple egzostoze tipa 1 (MIM broj 133700). Gore opisana varijanta nije nađena kod sina.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Združena WGS analiza obitelji daje korisne informacije o nasljeđu te prijenosu patogene varijante na iduću generaciju. Dječak nije naslijedio patogenu varijantu, što je odagnalo neizvjesnost oko razvoja obiteljske bolesti.

Dilatacijska kardiomiopatija uzrokovana novom mutacijom u genu za dezmin

Dinea Bučić (dinea.bucic@gmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Matija Bakoš (mbakos11@gmail.com) (Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Danijela Petković Ramadža (dpetkovi@kbc-zagreb.hr) (Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Dorotea Bartoniček (dorotea.bartonecek@gmail.com) (Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Daniel Dilber (dilber_daniel@yahoo.com) (Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Filip Rubić (filiprubic@gmail.com) (Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Dražen Belina (drazen.belina@hotmail.com) (Klinika za kardiokirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb), Ivana Rako (irako@kbc-zagreb.hr) (Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb), Kristina Gotovac Jerčić (kristina.gotovac@mef.hr) (Odjel za funkcionalnu genomiku, Centar za translacijska i klinička istraživanja Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu), Fran Borovečki (fran.borovecki@mef.hr) (Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb; Odjel za funkcionalnu genomiku, Centar za translacijska i klinička istraživanja Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu), Antonia Jakovčević (antonia.jakovcevic@gmail.com) (Klinički Zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb), Ivo Barić (ibaric@kbc-zagreb.hr) (Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Tamara Žigman (zigman1@kbc-zagreb.hr) (Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

UVOD

Dezminopatije pripadaju skupini miofibrilarnih miopatija. Uzrokovane su patogenim mutacijama u genu DES. Mišićno-specifični protein dezmin je intermedijarni filament nužan za citoskeletni integritet, prijenos signala unutar stanice i homeostazu mitohondrija. Klinička je slika dezminopatija vrlo heterogena. U većine pacijenata zahvaćen je srčani mišić, što se očituje kardiomiopatijom i poremećajima srčanog ritma, te skeletna muskulatura, pa se razvija miopatija. Specifičnog liječenja nema. Prikazujemo pacijenticu s dilatacijskom kardiomiopatijom uzrokovanom dosad neopisanom, *de novo* heterozigotnom mutacijom u genu DES.

PRIKAZ BOLESNIKA

Djevojčica od 11 godina, neupadljive obiteljske anamneze i urednog psihomotoričkog razvoja, hospitalizirana je zbog novoootkrivene dilatacijske kardiomiopatije i suspektnog miokarditisa. Kod primitka je bila lošeg općeg stanja, cijanotična, hladnih i edematoznih okrajina, s kliničkom slikom srčane dekompenzacije. Ubrzo razvija aritmije s posljedičnim hemodinamskim urušajem zbog čega je stavljena na centralni veno-arterijski ECMO sustav (cVA-ECMO). Ehokardiografijom je prikazana kuglasta, dilatirana lijeva klijetka i multipli trombi koji su kirurški uklonjeni. U daljnjem tijeku razvija se konsolidacija i nekroza plućnog parenhima. Unatoč kardiorespiratornoj potpori putem cVA-ECMO i hemodijalizi koja je provođena zbog bubrežnog zatajenja, nastupi irever-

zibilno multiorgansko zatajenje sa smrtnim ishodom. *Post mortem* je sekvenciranjem kliničkog egzoma dokazana pogrešna varijanta u genu DES (c.365A > C, p.Tyr122Ser), klasificirana kao varijanta nejasna kliničkog značaja. Kod roditelja nije dokazana navedena mutacija. Patogenost varijante je naknadno potvrđena imunohistokemijskim bojenjem srčanog mišića kojim su nađene patološke nakupine dezmina.

ZAKLJUČAK

Dezminopatije su skupina rijetkih poremećaja koje se teško dijagnosticiraju, a klinička je slika relativno nespecifična. Stoga veliko značenje za postavljanje dijagnoze ove i drugih rijetkih bolesti ima sekvenciranje sljedeće generacije. Klinički tijek naše pacijentice, s *de novo* varijantom u genu DES, bio je teži od dosad opisanih u literaturi. Ovaj primjer dokazuje da je, unatoč smrtnom ishodu, nužno dovršiti gensku dijagnostiku u pacijenata s nejasnom srčanom smrću, a radi razjašnjenja etiologije bolesti i eventualno otkrivanja drugih članova obitelji te genetskog savjetovanja.

Inovativna združena analiza genoma – od tika do razjašnjenja genetičke podloge na primjeru djeteta s torzijskom distonijom tipa 1

Petra Gojković (the.pgojkovic@gmail.com) (Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu), Karlo Čuljak (culjak88@gmail.com) (Zavod za hitnu medicinu Vukovarsko-srijemske županije), Luka Lovrenčić (lovrencic.luka@outlook.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Robert Belužić (robert.beluzic@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; Institut Ruđer Bošković, Zagreb), Petra Sulić (petrasulic@yahoo.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; OB "Dr. Ivo Pedišić", Sisak), Anđela Bevanda (andjela.bevanda@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; DZ Centar, Zagreb), Nives Živković (niveszivkovic93@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Ana Čupić (ana.cupic.23@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston) Nina Fajs (nina.fajs@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston), Matea Bagarić (matea.bagarić7@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.), Mario Ćuk (mcuk2606@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu).

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

UVOD

TOR1A (torsin family 1 member A) je gen s uputom za protein Torsin-1A koji pripada porodici AAA adenzin-trifosfataza. Ekspimiran je u području substantia nigra pars compacta bazalnih ganglija mozga. Torzijska distonija tipa 1 izolirana je distonija s ranim početkom. Riječ je o nevoljnim kontrakcijama mišića koje uzrokuju ponavljajuće i često uvijajuće pokrete ili položaje zahvaćenih dijelova tijela uključujući tremor, pokrete lica i očnih kapaka slične tikovima te tortikolis. Nasljeđuje se autosomno dominantno sa smanjenom penetrantnošću. Potomci osobe koja ima patogenu varijantu TOR1A imaju 50% šanse za nasljeđivanje varijante, a ako su ju naslijedili, imaju 30% šanse za razvoj kliničkih problema. Obično se javlja u djetinjstvu ili adolescenciji. Klinički tijek i prezentacija vrlo su heterogeni. Težina bolesti varira čak i unutar iste obitelji. Moguće je prenatalno testiranje.

PRIKAZ BOLESNIKA

Analizirali smo genom muškog djeteta u dobi od 13 godina s nerazjašnjenim tikovima, nevoljnim pokretima glave, povremenom dizartrijom i ispuštanjem neartikuliranih zvukova, neobičnim obrascem noćnog disanja te pozitivnom obiteljskom anamnezom (slične je tegobe imao djed po ocu). Prvi su simptomi počeli u dobi od 10 godina kao spontani trzaji glavom koji bi se pojavljivali nakon duljeg vremena provedenog igrajući računalne igrice. Potom je prebolio virusni meningoencefalitis, što je dovelo do značajnog pogoršanja kliničke slike. U dobi od 12 godina javljaju se tikovi/grčevi usnicama praćeni ispuštanjem neobičnih zvukova („prrr“). Tikovi su se češće javljali i bili su izraženiji, posebice nakon konkretnije fizičke aktivnosti (trening nogometa). Kognitivno je u skladu s dobi.

ZAKLJUČAK

Kliničkim promišljanjem o genotipu, monoalelnoj mutaciji u genu TOR1A u kontekstu pacijentova fenotipa i pozitivne obiteljske anamneze zaključujemo da je ova, vjerojatno patogena varijanta uzrok torzijske distonije tipa 1. Liječenje uključuje antikolinergike, baklofen i benzodiazepine, a za liječenje žarišnih simptoma injekcije botulinum toksina. Postoji mogućnost duboke moždane stimulacije (DBS) globus pallidus internus (GPi).

Kliničke karakteristike pacijenta s Loey-Dietzovim sindromom tipa 3 – prikaz bolesnice

Marija Vidaković (marijavidakov1984@gmail.com) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju), Dorotea Bartoniček (dorotea.bartonecek@gmail.com) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju), Renata Kmet (renatakmt24@gmail.com) (Opća bolnica Pula, Odjel za pedijatriju), Tomislav Đapić (tdjapic@kbc-zagreb.hr) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za ortopediju), Maja Hrabak Paar (maja.hrabak.paar@kbc-zagreb.hr) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju), Branka Runtić Jurić (branka.runtic@gmail.com) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju), Sanda Huljev Frković (sanda.huljev@gmail.com) (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

UVOD

Loeys-Dietzov sindrom (LDS) autosomno je dominantni poremećaj vezivnog tkiva koji nastaje zbog promjene signalnog puta transformirajućeg faktora rasta β (TGF β), a najčešće je uzrokovan mutacijama u genima TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2 i TGFB3 prema kojima se svrstava u pet podtipova. Povezan je s opsežnim zahvaćanjem različitih sustava s predominacijom kraniofacijalnih, skeletnih, kožnih i vaskularnih promjena. Prevalencija je ovoga sindroma nepoznata.

PRIKAZ BOLESNIKA

Naša je bolesnica drugo dijete u obitelji, obiteljska anamneza je uredna. Rođena je u 34. tjednu trudnoće, RM 2950, RD 49 cm. U rodilištu su zamijećeni rascjep nepca, kamptodaktilija i pes ekvinovarus. U dobi od pet godina prvi puta je pregledana u našoj Klinici. Zbog dismorfije (izduljeno lice, krupne oči, mala čeljust, niže položene i slabije oblikovane uške, pectus carinatum) postavljena je sumnja na LDS. Tijekom praćenja razvija torakolumbalnu skoliozu i tešku spondilolistezu/spondiloptozu. Neuroradiološkom obradom prikazan je tortuozitet obje vertebralne i unutrašnje karotidne arterije. Ehokardiografski se prati proširenje aortnog anulusa i korijena aorte te prolaps mitralne valvule s umjerenom do teškom insuficijencijom. Genetskom obradom, analiza panela gena *Thoracic aortic aneurysm and dissection*, nađena je *de novo* mutacija gena SMAD3 (heterozigot c.1263T > A) kojom je potvrđena dijagnoza LDS-a tipa 3.

ZAKLJUČAK

Signalni put TGF β utječe na brojne organske sustave stoga nije iznenađujući širok stupanj zahvaćenosti različitih organskih sustava. Loey-Dietzov sindrom tipa 3 (raniji naziv „sindrom s aneurizmama i osteoartritisom“) uzrokuju mutacije u genu SMAD3. Ove bolesnike karakterizira rana pojava osteoartritisa i osteohondritisa. U usporedbi s drugim tipovima LDS-a ovi bolesnici imaju najveću prevalenciju prolapsa mitralne valvule. Zbog aneurizmatškog proširenja aorte velik broj ovih bolesnika zahtijeva tijekom vremena elektivnu operaciju aorte. Komparirajući s ostalim nasljednim aortopatijama, LDS ima sličnu prevalenciju razvoja aneurizme aorte, ali se disekcija javlja u mlađoj životnoj dobi, što zahtijeva poseban oprez u praćenju i liječenju.

Nova missense varijanta u genu KIF1A u bolesnice sa sindromom NESCAV

Ivona Sansović (ivona.sansovic@kdb.hr) (Klinika za dječje bolesti Zagreb, Znanstveni centar izvrsnosti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za reproduktivnu i regenerativnu medicinu (CERRM), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, član ERN grupe), Ingeborg Barišić (barisic-geborg@gmail.com) (Znanstveni centar izvrsnosti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za reproduktivnu i regenerativnu medicinu (CERRM), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska, član ERN grupe), Leona Morožin Pohovski (Leona.Morozin@kdb.hr) (Klinika za dječje bolesti Zagreb, Znanstveni centar izvrsnosti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za reproduktivnu i regenerativnu medicinu (CERRM), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, član ERN grupe), Ljubica Odak (ljubica.odak7@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb, Znanstveni centar izvrsnosti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za reproduktivnu i regenerativnu medicinu (CERRM), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, član ERN grupe), Katarina Vulin (katarina_vulin@yahoo.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb, Znanstveni centar izvrsnosti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za reproduktivnu i regenerativnu medicinu (CERRM), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, član ERN grupe)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

UVOD

Sindrom neurodegeneracije i spastičnosti s cerebelarnom atrofijom i korteksom vidnim oštećenjem ili bez njih (sindrom NESCAV) neurodegenerativni je poremećaj s pojavom simptoma u dojenačkoj ili ranoj dječjoj dobi. Posljedica je patogenih heterozigotnih varijanti gena KIF1A (Kinesin Family Member 1A) koje se naslje-

đuju autosomno dominantno. Fenotip i prezentacija KIF1-vezanih poremećaja vrlo su varijabilni. Sindrom NESCAV obilježava globalno razvojno zaostajanje s poteškoćama u hodaњу zbog progresivne spastičnosti koja uglavnom zahvaća donje udove i često dovodi do gubitka samostalnog kretanja. Uočava se hipotonija trupa i hiperrefleksija, a često i distonija. Postoje varijabilno izražene intelektualne poteškoće, kašnjenje govora i smetnje u učenju i /ili ponašanju. MRI mozga često pokazuje progresivnu atrofiju malog mozga i korpus kalozuma. Može se očitovati i kao fenotip nalik Rettovom sindromu.

PRIKAZ BOLESNIKA

Djevojčica rođena u terminu, imala perinatalna asfiksiju, reanimirana (APGAR 6/8). Sada, u dobi od 16 godina, sa spastičnom tetraparezom, hipotonom, stereotipijama ruku, torakalnolumbalnom skoliozom, nerazvijenim govorom i težim intelektualnim poteškoćama, ima atrofične promjene malog mozga. Analizom kliničkog egzoma nađena je, dosad neopisana, heterozigotna *missense* varijanta c.356T > C (p.Ile119Thr) gena KIF1A. On kodira motorni protein koji ima važnu ulogu u transportu prekursora sinaptičkih vezikula duž aksona. Riječ je o vjerojatno patogenoj varijanti koja se nalazi u važnoj motoričkoj domeni proteina (14 *in silico* testova predviđa patogeni utjecaj ove varijante).

ZAKLJUČAK

Missense varijante u motoričkoj domeni KIF1A u pravilu imaju simptome zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava, odnosno NESCAV fenotip. S obzirom na to da djevojčica ima niz simptoma iz KIF1A-vezanog spektra, vjerojatno je novootkrivena *missense* varijanta uzrok njezine kliničke slike. Ovaj je rad primio potporu Znanstvenog centra izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu, Republika Hrvatska, te Europske unije putem Europskog fonda za regionalni razvoj, pod ugovorom KK.01.1.1.01.0008, projekt Reproaktivna i regenerativna medicina – istraživanje novih platformi i potencijala.

Pacijent s cerebralnom kavernošnom malformacijom uzrokovanom mutacijom gena KRIT1 – prikaz bolesnika

Kristian Hodak (kristian_ho@hotmail.com) (Služba za školsku i adolescentnu medicinu, Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“), Ivan Lehman (thelehman@yahoo.com) (Zavod za neuropedijatriju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Tamara Žigman (tzarkovic@gmail.com) (Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Nataša Nenadić Baranašić (natasanenadic@gmail.com) (dr. sc. Nataša Nenadić Baranašić, dr. med., specijalist pedijatar s užom specijalizacijom iz pedijatrijske neurologije), Hrvoje Jednačak (hrvojejednacak@gmail.com) (Odjel za neurokirurgiju dječje dobi, Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb), Sanda Huljev Frković (sanda.huljev@gmail.com) (dr. med., specijalist pedijatar s užom specijalizacijom iz medicinske genetike)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

UVOD

Mutacije u genu KRIT1 (engl. *Krev1 interaction trapped 1*) jedan su od mogućih nasljednih uzroka cerebralne kavernošne malformacije, poremećaja koji se nasljeđuje autosomno dominantno. Gubitak funkcije proteina dovodi do smanjene stabilnosti međustaničnih endotelinih spojeva, što za posljedicu ima povećanu propusnost kapilara mozga. Proširenje venozno-kapilarnog bazena u mozgu uzrokuje usporen tijek krvi i rupturu kavernoma. Klinička prezentacija varira od asimptomatskih promjena do epileptičkih napadaja, glavobolja i/ili fokalnih neuroloških ispada. Prikazan je tijek bolesti, obrade te mogućnosti liječenja i praćenja bolesnika s cerebralnom kavernošnom malformacijom.

PRIKAZ BOLESNIKA

Dječak je rođen nakon uredne trudnoće i poroda, urednog je psihomotornog razvoja. U obiteljskoj anamnezi saznajemo da majčina sestra ima cerebralne kavernome. Nije teže bolovao, praćen je na pedijatrijskoj kardiologiji zbog otvorenog foramena ovale. U dobi od 16 mjeseci hospitaliziran je zbog žarišnog epileptičkog napadaja. Neuroradiološkom obradom verificiran je akutno rupturiran kavernom u desnom parijetalnom režnju mozga uz dodatna tri mikrokavernoma u lijevom frontalnom, temporalnom i parijetalnom režnju. Uvedena je terapija levotiracetamom 50 mg/kg/dan. Nakon neurokirurške konzultacije provedena je ablacija krvarećeg kavernoma, čija je uspješnost potvrđena kontrolnom magnetskom rezonancijom mozga. Molekularnim testiranjem obitelji dokazana

je mutacija u genu KRIT1 (c.1713_1714del (p.His571Glnfs*7)) u dječaka i više članova njegove obitelji. Kontrolnim pregledom u dobi od 2 godine utvrđen je uredan klinički status i nastavljena terapija levatiracetamom.

ZAKLJUČAK

U pacijenata s cerebralnom kavernošnom malformacijom potrebno je ispitati detaljnu obiteljsku anamnezu i pravilno ih medicinski obraditi. Prisutnost više malformacija i/ili zahvaćenost više članova obitelji upućuje na moguću genetsku podlogu te potrebnu konzultaciju medicinskog genetičara, savjetovanje obitelji u svrhu pravodobne detekcije bolesti te daljnjeg praćenja i liječenja pacijenta od neurologa, prema potrebi i neurokirurga.

Prevalencija i obrazac nasljeđivanja rekurentnih CNV-a u 15q11.2 (BP1-BP2)

Leona Morožin Pohovski (leona.morozin@kdb.hr) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Ana-Maria Meašić (anamariameasic@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Adriana Bobinec (abobinec06@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Ivona Sansović (ivona.sansovic@kdb.hr) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Katarina Vulin (katarina.vulin@kdb.hr) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Ljubica Odak (ljubica.odak7@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

UVOD

Rekurentne promjene broja kopija (CNV – engl. *copy number variation*) u kromosomskoj regiji 15q11.2, između točke loma 1 (BP1) i točke loma 2 (BP2), imaju značajnu pojavnost u općoj populaciji, što čini 15q11.2 BP1-BP2 najučestaliji lokus s promjenjivim brojem ponavljanja.

CILJ

Analiza rezultata promjene broja kopija u kromosomskoj regiji 15q11 BP1-BP2 iz skupine od 2370 pacijenata s neurorazvojnim poremećajima.

METODE I ISPITANICI

Sve je bolesnike prije genetičkog testiranja pregledao klinički genetičar. Analiza genoma provedena je metodom komparativne genomske hibridizacije (CMA – engl. *chromosomal microarray*) uporabom Agilent 60K oligonukleotidnog mikropostroja (SurePrint G3 Unrestricted CGH ISCA v2).

REZULTATI

Analiza rezultata provedena u 2370 bolesnika s neurorazvojnim poremećajima utvrdila je CNV u 15q11.2 (BP1-BP2) u 24 bolesnika (1%). Otkriveno je 12 duplikacija i 12 delecija. U 14 je bolesnika (58,3%) CMA analiza roditelja pokazala da je 15q11.2 CNV promjena naslijeđena. Parentalna 15q11 CNV utvrđena je u 8 duplikacija i 6 delecija. Duplikacija je također otkrivena i kod jednog zdravog člana obitelji.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Prevalencija od 1% pokazuje da je 15q11.2 BP1-BP2 CNV jedna od najčešćih citogenomskih promjena u populaciji. Više od polovice aberacija je naslijeđeno, što pokazuje da se ovaj CNV značajno prenosi od roditelja. Potrebno je daljnje genetičko i epigenetičko istraživanje kako bi se u potpunosti procijenio utjecaj 15q11.2 (BP1-BP2) CNV na složenu etiologiju NDD-a. Ovaj je rad primio potporu Znanstvenog centra izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu, Republika Hrvatska, te Europske unije putem Europskog fonda za regionalni razvoj, pod ugovorom KK.01.1.1.01.0008, projekt Reproaktivna i regenerativna medicina – istraživanje novih platformi i potencijala.

Prikaz bolesnika: novorođenče s koštanom displazijom iz spektra kolagenopatija tipa II

Ana Šimek (ana.simek@gmail.com) (Opća bolnica "Dr Tomislav Bardek" Koprivnica), Anna Mara Hrgetić Vitols (annamarahrgetic@gmail.com) (Dom zdravlja Zagrebačke županije), Kristina Gotovac Jerčić (kgotovac@kbc-zagreb.hr) (Klinika za neurologiju, KBC Zagreb), Branka Runtić Jurić (branka.runtic@gmail.com) (Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb), Sanda Huljev Frković (shuljev@kbc-zagreb.hr) (Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

UVOD

Kolagen tipa II ključna je komponenta izvanstaničnog matriksa hrskavice. Odgovoran je za uredan razvoj i funkciju zglobova, strukture oka i unutrašnjeg uha, važan je čimbenik u endohondralnom okoštavanju i rastu. Gen odgovoran za sintezu kolagena tipa II jest COL2A1. Mutacije u navedenom genu uzrokuju spektar autosomno dominantnih poremećaja koji se razlikuju prema težini kliničke slike i nazivaju se kolagenopatijama tipa II. Klinički je riječ o koštanom displaziji s disproporcionalno niskim rastom, oftalmološkim problemima (kataraktom, miopijom, ablacijom retine), poteškoćama sluha, rascjepom nepca, specifičnim izgledom lica s hipoplazijom središnjeg dijela.

PRIKAZ BOLESNIKA

Muško novorođenče premješteno je iz rodilišta u KBC Zagreb zbog sumnje na koštanu displaziju. Tijekom praćenja trudnoće uočene su kraće kosti femura te polihidramniji. Rođeno u terminu, porođajna masa 3510 g (+0,33 SD), duljina 46 cm (- 2,05 SD), iz statusa po porodu izdvajaju se kratki udovi, trup i vrat, deformiteti stopala, rascjep nepca te uleknut korijen nosa. Probir sluha i oftalmološki pregled bili su uredni. Obradom nisu nađene druge pridružene anomalije. Na rendgenogramu koštanog sustava opisane su obostrane inhomogene koštane strukture femura, tibije i fibule, bez razvijenih epifiznih jezgara kondila femura i tibije. U svrhu genetskog definiranja bolesti, učinjeno je sekvenciranje kliničkog egzoma. Nađena je heterozigotna varijanta u genu COL2A1, p.Gly1110Asp. Navedena varijanta je po kliničkoj slici i tipu mutacije uzrok kliničkog fenotipa u djeteta.

ZAKLJUČAK

U prikazanom slučaju, zahvaljujući genskoj analizi, potvrđena je dijagnoza koštane displazije iz spektra kolagenopatija tipa II. Poremećaji iz ove skupine prepoznatljivi u novorođenačkoj dobi, jesu kongenitalna spondiloepifizna displazija, spondiloepimetafizarna displazija, Kniestova displazija i drugi, uglavnom blaži fenotipovi. Kako se kliničke karakteristike preklapaju, a neki od simptoma nisu prisutni od najranije dobi, zasad je teško odrediti o kojem je točno poremećaju riječ. Rana genetska potvrda bolesti omogućuje adekvatno praćenje te ciljano i pravodobno otkrivanje mogućih kliničkih prezentacija i komplikacija bolesti.

Rijedak slučaj kongenitalne deficijencije plazminogena tipa 1

Iva Vrsaljko (vrsaljko.iva@gmail.com) (KBC Rijeka), Barbara Kvenić (barb.kvenic@yahoo.com) (KBC Rijeka), Maja Novak Strologo (majans@medri.uniri.hr) (KBC Rijeka) Arijan Verbić (arijan.verbic@gmail.com) (KBC Rijeka), Kristina Lah Tomulić (klahtomulic@gmail.com) (KBC Rijeka), Srđan Banac (srdan.banac@medri.uniri.hr) (KBC Rijeka)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

UVOD

Kongenitalna deficijencija plazminogena tipa 1 rijetka je multisistemska autosomno recesivna bolest. Incidencija je 1,6 na milijun ljudi. Bolest karakterizira stvaranje fibrina na mukoznim površinama tijela, a tipično je stvaranje pseudomembrana na konjunktivama.

PRIKAZ BOLESNIKA

Muško dijete rođeno je iz majčine prve, kontrolirane trudnoće. Porod je bio u terminu, protekao je uredno. Trećega dana života zamijećena je žuto-bijela sekrecija oba oka. Učinjen je oftalmološki pregled i utvrđene su pseudomembrane tarzalne konjunktive gornje i donje vjeđe obostrano. Pseudomembrane su u više navrata uklanjane te je potom aplicirana lokalna terapija (antibiotik, kortikosteroid), no i dalje su perzistirale. Brisevi konjunktiva bili su sterilni. Postavljena je sumnja na pseudomembranozni konjunktivitis u sklopu kongenitalne deficijencije

jencije plazminogena tipa 1. Tijekom dojenačke dobi dječak je imao učestale respiratorne infekcije tijekom kojih je u nekoliko navrata bio i životno ugrožen. Učinjena je bronhoskopija te su u plućima vizualizirane brojne fibrinske membrane koje na dodir pucaju i izazivaju krvarenje. Kako bi se osigurao dišni put, učinjena je traheotomija. Danas trogodišnji dječak više nema učestale respiratorne infekcije. Povremeno se koristi kućnim ventilatorom putem traheostome. Za izdvojiti je da dječak ima parcijalni albinizam. Obiteljska je anamneza opterećena konsangvinitetom, a u dvoje članova obitelji utvrđen je Chediak-Higashijev sindrom. U dječaka je učinjena genetika koja je negativna na Chediak-Higashijev sindrom. Klinička slika dječaka uklapa se u sliku kongenitalne deficijencije plazminogena tipa 1. Učinjena je laboratorijska obrada kojom su utvrđene smanjene razine i aktivnost plazminogena. U terapiju su uvedene infuzije SSP-a dva puta tjedno čime je došlo do porasta razine plazminogena s inicijalnih 17,5 na 31,3% (ref. interval 75 – 150%) i do poboljšanja kliničkog nalaza.

ZAKLJUČAK

Prikazani dječak razvio je tipičnu kliničku sliku kongenitalne deficijencije plazminogena tipa 1. Američki FDA je 2021. godine odobrio lijek Ryplazim®. Riječ je o koncentratu plazminogena koji je pročišćen iz ljudske plazme i primjenjuje se parenteralno. Lijek zasad nije dostupan u RH.

Važnost internih baza podataka za uspješnu združenu analizu genoma u djeteta sa Schuurs-Hoeijmakersovim sindromom

Ana Čupić (ana.cupic.23@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston), Goran Krakar (goran.krakar@gmail.com) (Poliklinika za dječje bolesti Sabol), Robert Belužić (robert.beluzic@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston; Institut Ruđer Bošković), Petra Sulić (petrasulic@yahoo.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston; OB "Dr. Ivo Pedišić"), Anđela Bevanda (andjela.bevanda@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston; DZ Centar, Zagreb), Nives Živković (niveszivkovic93@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Luka Lovrenčić (lovrencic.luka@outlook.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Nina Fajs (nina.fajs@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston), Matea Bagarić (matea.bagacic7@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu) Goran Skular (goran.skular@gmail.com) (SL solucije d.o.o.), Boris Gašpić (bgaspic@gmail.com) (SL solucije d.o.o.), Tvrtko Sokolovski (tvrtko.sokolovski@gmail.com) (SL solucije d.o.o.), Mario Ćuk (mcuk@kbc-zagreb.hr) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka, KBC Zagreb i MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu).

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

UVOD

Schuurs-Hoeijmakersov sindrom (SHMS) rijetka je autosomno dominantna bolest koju karakterizira psihomotorno zaostajanje, poteškoće u kognitivnom razvoju, mišićna hipotonija, dizmorfične crte lica, gastrointestinalni problemi i poteškoće s hranjenjem, averzija prema hrani, problemi s očima i vidom uz moguće pridružene urođene malformacije i anomalije.

PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazujemo dječaka u dobi od 3 godine koji je prijevremeno rođen iz blizanačke trudnoće s kongenitalnom dijafragmalnom hernijom, prolapsom trbušnih organa u torakalnu šupljinu i brojnim sekundarnim komplikacijama. Od morfoloških anomalija prezentira se dizmorfijom glave, lica i tijela. Oba su roditelja i brat blizanac zdravi. Hospitaliziran je u više navrata zbog gastrointestinalnih tegoba i ileusa. Dječak je generalizirano hipotoničan, neuromotorno zaostaje te je usporena razvoja govora. Uz navedeno, ima cerebralno oštećenje vida, oštećenje sluha, strabizam i nistagmus. MRI mozga pokazao je hipoksično-ishemične lezije, ali intenzitet opisanih lezija nije bio u korelaciji s njegovim simptomima. S obzirom na navedeno, učinjeno je napredno visokoprecizno sekvenciranje genoma djeteta i njegove obitelji (Joint-WGS), koje je učinjeno u Bostonu u okviru projekta CROseq-GenomeBank. Identificirana je monoalelna *de novo* mutacija u prvom intronu gena PACS1 (c.357-57841C >G). Mutacije u genu PACS1 povezane su sa Schuurs-Hoeijmakersovim sindromom. Pronađena varijanta nije prijavljena u bazi podataka gnomAD niti je opisana u literaturi, no identificirana je u 80 osoba sa sličnim fenotipom u internim bazama podataka.

ZAKLJUČAK

Na temelju podudaranja s fenotipom opisanim u internoj bazi genomskih podataka, zaključujemo da je ova varijanta vjerojatno patogena i uzrok bolesti: Schuurs-Hoeijmakersov sindrom ili Poremećaj intelektualnog razvoja tipa 17. Primjer ove združene analize genoma ističe važnost interne baza genomskih podataka bez koje navedenu varijantu ne bismo mogli povezati s fenotipom pacijenta.

Važnost ranog prepoznavanja i neuroradiološke obrade u djece s ahondroplazijom – iskustvo referentnog centra

Branka Runtić Jurić (branka.runtic@gmail.com) (KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma), **Marija Vidaković** (marijavidakov1984@gmail.com) (KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma), **Ivan Jovanović** (ivan.jovanovic@kbc-zagreb.hr) (KBC Zagreb, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju), **David Ozretić** (david.ozretic@kbc-zagreb.hr) (KBC Zagreb, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), **Hrvoje Jednačak** (hrvoje.jednacak@kbc-zagreb.hr) (KBC Zagreb, Klinika za neurokirurgiju), **Sanda Huljev Frković** (sanda.huljev@gmail.com) (KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

UVOD

Ahondroplazija je najčešća kongenitalna koštana displazija, karakterizirana neproporcionalno niskim rastom, rizomelijom i makrokranijom. Nastaje kao posljedica mutacije u genu za receptor čimbenika rasta fibroblasta (FGFR3) zbog čega dolazi do promijenjenog rasta prije svega dugih kostiju i kralježnice. Ova autosomno dominantno nasljedna bolest u oko 80% slučajeva nastaje kao posljedica nove mutacije u obitelji. Djeca s ahondroplazijom sklona su brojnim komplikacijama, od kojih su najizraženije neurološke i respiratorne, a životna dob njihove pojave varira. Neurološki simptomi nastaju ponajprije kao posljedica stenoze foramena magnuma i pridružene kompresije produljene i kralježnične moždine koji mogu biti uzrok i iznenadne smrti, stoga je potrebno pravodobno učiniti kirurški zahvat dekompresije.

PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazujemo osmero naših pacijenata s ahondroplazijom kojima je u različitom životnom razdoblju učinjena neuroradiološka obrada, MR mozga s kraniocervikalnim prijelazom. Kod svih je uočena stenoza foramena magnuma. Šestero je uz to imalo i neuroradiološke znakove kompresije cervikomedularnog spoja uz kompresivnu mijelopatiju u četvero djece. U trenutku obrade samo je jedan pacijent imao kliničke znakove kompresije po tipu centralnih apneja, dok su ostali imali asimptomatsku ventrikulomegaliju i blago usporen motorički razvoj, ponajprije kao posljedicu makrokranije. U sve djece s neuroradiološki verificiranom kompresijom na razini cervikomedularnog spoja, učinjen je kirurški zahvat dekompresije foramena magnuma i laminektomije u najkraćem mogućem roku od dijagnoze. Najmlađem je pacijentu kirurški zahvat učinjen u dobi od 7 mjeseci, dok je nastariji pacijent imao 35 mjeseci.

ZAKLJUČAK

Djeca koja boluju od ahondroplazije mogu imati kompresiju na razini cervikomedularnog spoja i bez jasnih neuroloških ili respiratornih simptoma te veći rizik od iznenadne smrti. Ovaj prikaz ističe potrebu za ranim dijagnosticiranjem ove bolesti te ranom neuroradiološkom obradom, čak i kod asimptomatske djece, u svrhu pravodobnog otkrivanja cervikomedularne kompresije te indiciranja kirurškog zahvata.

Združena analiza genoma u dijagnostici mišićne slabosti – rijetka varijanta u 3' regiji gena SELENON

Luka Lovrenčić (momce@windowslive.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Robert Belužić (robert.beluzic@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; Institut Ruđer Bošković, Zagreb), Petra Sulić (petrasulic@yahoo.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; OB "Dr. Ivo Pedišić", Sisak), Anđela Bevanda (andjela.bevanda@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; DZ Centar, Zagreb), Nives Živković (niveszivkovic93@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Ana Čupić (ana.cupic.23@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston) Nina Fajs (nina.fajs@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston), Matea Bagarić (matea.bagaric7@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.), Goran Skular (goran.skular@slosolucije.hr) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; SL solucije d.o.o., Zagreb), Boris Gašpić (boris.gaspic@slosolucije.hr) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; SL solucije d.o.o., Zagreb) Tvrtko Sokolovski (tvrtko.sokolovski@slosolucije.hr) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; SL solucije d.o.o., Zagreb), Mario Ćuk (mcuk2606@gmail.com) (CROseq-GenomeBank, projekt zaklade "Mila za Sve" Rijeka-KBC Zagreb-MGB Boston; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu).

UVOD

Kongenitalne mišićne bolesti (miopatije, distrofije i njihova preklapanja) klinički su i genetički heterogena skupina, što dovodi do poteškoća u njihovoj dijagnostici. Histološka slika bioptata mišića ovisi o fazi bolesti i često je vrlo varijabilna u pojedinim stanjima. Stoga genetske metode često imaju važnu ulogu u dijagnostici.

PRIKAZ BOLESNIKA

Riječ je mladoj ženskoj osobi koja od rane dječje dobi ima hiperekstenzibilne zglobove te slabost mišića, a kasnije je razvila nestabilnost cervikalne kralježnice i postraumatsku luksaciju mandibule koja je onemogućivala hranjenje na usta. Uz to ima i restriktivne smetnje ventilacije zbog rigidnosti kralježnice koje zahtijevaju neinvazivnu ventilaciju. Učinjene dijagnostičke metode uključujući sekvenciranje kliničkog egzoma nisu razjasnile podlogu bolesti. Sumnju na genetsku podlogu razjasnili smo združenom analizom genoma u okviru projekta CROseq-GenomeBank. Fenotip pacijentice kodiran je prema pojmovima *Human Phenotype Ontology* (HPO). Identificirane su varijante koje su moguće povezane s fenotipom te su klasificirane prema smjernicama *American College of Medical Genetics*. Identificirane su 2 vjerojatno patogene varijante u složenom heterozigotnom sastavu gena SELENON (c.*3711T > A i c.*3711_*3712insGAGAGAGAGA). Gen SELENON u 3' netranslatiranoj regiji sadrži evolucijski konzerviranu sekvencu koja služi prenamjeni STOP-kodona u kodon za ugradnju selenocisteina, što umjesto terminiranja translacije rezultira ugradnjom selenocisteina u Selenoprotein N koji je važan za razvoj mišićnih vlakana. Mutacije u 3' netranslatiranoj regiji mogu ometati taj proces. Gubitak funkcije toga proteina uzrokuje kongenitalnu miopatiju 3 s rigidnom kralježnicom, Mendelian Inheritance in Man (MIM) broj: 602771, koju karakterizira neprogresivna mišićna slabost, progresivna skolioza, respiratorna insuficijencija te hiperekstenzibilnost zglobova, što odgovara fenotipu bolesnice.

ZAKLJUČAK

Združena analiza genoma ima važnu ulogu u razjašnjavanju uzroka klinički i genetički heterogenih stanja te ima prednosti u usporedbi s drugim genetičkim metodama. Dijagnoza je postavljena u poodmakloj fazi bolesti s ograničenom mogućnošću liječenja pojedinačnih komplikacija uključujući respiratornu insuficijenciju, ali je omogućila personalizirani nadzor i nutritivne intervencije koje bi mogle spriječiti razvoj inzulinske rezistencije, česte komplikacije ove bolesti.