



## Uporaba algoritama strojnog učenja u ranoj dijagnostici Raynaudovog sindroma u djece

Daniel Turudić ([danielturudic@gmail.com](mailto:danielturudic@gmail.com)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Mario Šestan ([mario.sestan@gmail.com](mailto:mario.sestan@gmail.com)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Martina Held ([martinaheld17129@gmail.com](mailto:martinaheld17129@gmail.com)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Nikola Škreb ([nikola.skreb7@gmail.com](mailto:nikola.skreb7@gmail.com)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Marko Barešić ([markobaresic@gmail.com](mailto:markobaresic@gmail.com)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb), Nastasia Kifer ([nastasia.ce@gmail.com](mailto:nastasia.ce@gmail.com)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Marijan Frković ([mfrkovic1@gmail.com](mailto:mfrkovic1@gmail.com)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Jagoda Stipić ([jagodastipic@yahoo.com](mailto:jagodastipic@yahoo.com)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb), Danko Milošević ([danko.milosevic@zg.t-com.hr](mailto:danko.milosevic@zg.t-com.hr)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu), Marija Jelušić ([marija.jelusic@mef.hr](mailto:marija.jelusic@mef.hr)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

### UVOD

Raynaudov fenomen (RF) često se susreće u pedijatrijskoj kliničkoj praksi. Trenutačno jedina općeprihvaćena slikovna metoda u dijagnostici RF-a jest kapilaroskopija. Međutim, druge dodatne slikovne metode, kao što je kompjutorizirana obojena teletermografija (CCTT), mogu poboljšati točnu klasifikaciju bolesnika s RF-om.

### CILJ

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi dijagnostičku točnost dviju slikovnih metoda, kapilarskopije i CCTT-a, u ranom otkrivanju RF-a.

### METODE I ISPITANICI

Proveli smo retrospektivno presječno istraživanje koristeći se nenadziranim klasifikacijskim algoritmima strojnog učenja za ranu dijagnostiku RF-a.

### REZULTATI

U istraživanje je uključeno 232 djece sa simptomima RF-a u razdoblju od 2010. do 2021. godine. Medijan (interkvartilni raspon) dobi bio je 15,21 (13,58 – 16,83) godina, s omjerom djevojčica i dječaka od 3,8:1. U 42,2% djece dijagnosticiran je primarni RF, u 21,6% sekundarni, dok u 36,2% nije bilo uočenog karakterističnog obrasca RF-a (simptomatski RF). Koristili smo se trima algoritmima JCHAIDStar, koji generiraju stabla odlučivanja, za klasifikaciju djece u podskupine s primarnim, sekundarnim i simptomatskim RF-om. Prvi algoritam upotrebljava CCTT u prvome čvoru, a ostale varijable potrebne za klasifikaciju bolesnika jesu antinuklearna protutijela (ANA) (2. čvor) i protutijela na ekstraktibilne nuklearne antigene (ENA) (3. čvor) te beta-2 glikoproteinska protutijela ( $\beta$ 2-GPI). Preciznost algoritma JCHAIDStar uporabom LOOCV unakrsne validacije jest visoka za sve grupe (primarni : sekundarni : simptomatski = 95,7% : 89,4% : 89,1%) s ROC područjima > 0,86. Drugi se algoritam koristi kapilaroskopijom u prvome čvoru, a u ostalim  $\beta$ 2-GPI, ANA i ENA. Preciznost tog algoritma takođe je visoka (primarni : sekundarni : simptomatski = 81,7% : 95,8% : 85,0%) s ROC područjima > 0,82. Treći algoritam objedinjuje CCTT i kapilaroskopiju, uz ENA i IgG kao dodatne varijable uz preciznost 90,8% : 85,5% : 94,6%, i ROC područja > 0,9.

### RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Preporučujemo primjenu i kapilaroskopije i CCTT-a u dijagnozi RF-a. Konstruirali smo jednostavne i isplative algoritme za klasifikaciju RF-a koji su primjenjivi u rutinskoj kliničkoj praksi.

## Bolest prošlosti? – prikaz dječaka s akutnom reumatskom groznicom

Andjela Bevanda ([andjela.bevanda@gmail.com](mailto:andjela.bevanda@gmail.com)) (Dom zdravlja Zagrebačke županije), Alenka Gagro ([alenka.gagro@gmail.com](mailto:alenka.gagro@gmail.com)) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Višnja Tokić Pivac ([visnjatokic@yahoo.com](mailto:visnjatokic@yahoo.com)) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Suzana Ožanić Bulić ([suzanaozanic@hotmail.com](mailto:suzanaozanic@hotmail.com)) (Klinika za dječje bolesti Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

### UVOD

Akutna reumatska groznica (ARG) multisistemna je bolest vezivnoga tkiva koju karakteriziraju artritis, karditis, erythema marginatum rheumaticum, potkožni čvorici te upalne promjene bazalnih ganglija. Dijagnoza je klinička, za što se koristimo revidiranim Jonesovim kriterijima. Artritis je najčešća manifestacija bolesti, dok je karditis rjeđi, ali opasniji. ARG se pojavljuje 2 – 3 tjedna nakon upale ždrijela uzrokovane piogenim streptokokom grupe A (BHS-A) u 1 – 3% bolesnika. Riječ je o rijetkoj bolesti, što potvrđuju epidemiološki podatci iz 2019., koji navode četiri hospitalizacije zbog ARG-a u Republici Hrvatskoj, s incidencijom od 0,1/100 000.

### PRIKAZ BOLESNIKA

Sedmogodišnji dječak hospitaliziran je zbog otekline obaju koljena i lijevoga gležnja, anularnog eritematoznog osipa, febriliteta te hiperemičnog ždrijela. Laboratorijska obrada pokazala je povišene surogatne biljege upale, leukocitozu s neutrofilijom i povišen antistreptolizinski titar. BHS-A u obrisku ždrijela identificiran je imunokromatografskim testom. EKG je pokazao prednji lijevi hemiblok. Nalaz je uspoređen s EKG-om učinjenim u sportskoj ambulanti mjesec dana prije hospitalizacije, koji je bio uredan, što je uputilo na povezanost promjena s aktualnom bolešću. Kardijalni markeri bili su uredni, a na ultrazvuku srca opisana je pojačana eho-genost listića aortne valvule uz urednu funkciju zaliska. Dvadeset četiri-satnim EKG-om nisu zabilježena druga odstupanja. Rezolucija febriliteta i artritisa nastupila je drugoga, a osipa petoga dana bolesti. Dječak je inicijalno liječen ceftriaksonom uz desloratadin i analgetsko-antipiretsku terapiju, koja je po postavljenoj dijagnozi ARG-a promijenjena u fenoksimetilpenicilin do kraja hospitalizacije. U daljnjem praćenju bolesnik je bez tegoba i redovito dobiva profilaksu benzatin benzilpenicilinom svaka četiri tjedna. S kardiološke strane perzistira prednji lijevi hemiblok u EKG-u, te hiperehogentiji rubovi semilunarnih listića aortne valvule na UZV-u srca.

### ZAKLJUČAK

Akutna reumatska groznica i dalje je prisutna u populaciji i donosi breme mogućih komorbiditeta sa svojim komplikacijama, prije svega onim kardijalnim. Stoga je njezino prepoznavanje i liječenje važno zbog predispozicije za srčanu valvularnu bolest u odrasloj dobi.

## Dostupnost genskog testiranja u dijagnostici autoinflamatornih bolesti u Republici Hrvatskoj

Mario Šestan ([mario.sestan@gmail.com](mailto:mario.sestan@gmail.com)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Nastasia Kifer ([nastasia.ce@gmail.com](mailto:nastasia.ce@gmail.com)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Kristina Gotovac Jerčić ([kristina.gotovac@kbc-zagreb.hr](mailto:kristina.gotovac@kbc-zagreb.hr)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Centar za translacijska i klinička istraživanja, Klinički bolnički centar Zagreb), Tamara Čutić ([tamara.cutic@kbc-zagreb.hr](mailto:tamara.cutic@kbc-zagreb.hr)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Centar za translacijska i klinička istraživanja, Klinički bolnički centar Zagreb), Fran Borovečki ([fran.borovecki@mef.hr](mailto:fran.borovecki@mef.hr)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb), Marija Jelušić ([marija.jelusic@mef.hr](mailto:marija.jelusic@mef.hr)) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

### UVOD

Autoinflamatorne bolesti klinički su poremećaji kojima je u podlozi poremećena regulacija prirodne imunosti, a obilježene su kontinuiranom ili ponavljajućom upalom. U svjetlu novih spoznaja, govori se o poremećajima imunostne regulacije koji uključuju autoimunosne, autoinflamatorne bolesti i primarne imunodeficijencije jer se u većini bolesti iz ovoga spektra u različitom stupnju preklapaju fenotipske značajke navedenih triju procesa. Do danas je poznato preko 40 različitih monogenih autoinflamatornih bolesti te je otkriveno preko 800 genskih varijanti povezanih s autoinflamatornim bolestima.

## CILJ

U dijagnostici ovih bolesti posebno mjesto ima genska dijagnostika, koja je, osim za potvrdu ili isključivanje dijagnoze, bitna zbog odabira ciljane terapije koja djeluje na signalni put zahvaćen u pojedinoj bolesti.

## METODE I ISPITANICI

Temeljem pregleda literature, istraživanja i usporedbom kliničke prakse iz različitih centara izvrsnosti, konstruirali smo imunogenetski panel koji sadrži 372 gena povezana s 8 skupina bolesti iz spektra poremećaja imunodne regulacije.

## REZULTATI

Skupine bolesti obuhvaćene imunogenetskim panelom uključuju monogenetske autoinflamatorne bolesti, poremećaje imunodne regulacije i srodne bolesti s elementima autoinflamacije (85 gena), primarne imunodeficijencije (129 gena), monogenetske oblike sistemskog eritemskog lupusa i bolesti nalik lupusu (90 gena), nedostatak komponenti komplementa i regulatornih proteina (23 gena), hemofagocitnu limfocitocitozu / sindrom aktivacije makrofaga (9 gena), monogenetske vaskulitise i vaskulopatije (8 gena) te ostale bolesti (leukemije, intestinalne inflamacije, autoimunosne enteropatije) zastupljene s 88 gena. Glavna je indikacija za testiranje prisutnost simptoma koji su kompatibilni za jednu ili više bolesti iz skupine bolesti obuhvaćenih imunogenetskim panelom. Varijante utvrđene sekvenciranjem imunogenetskog panela mogu se podijeliti na patogene, vjerojatno patogene, varijante nejasna kliničkog značenja, vjerojatno benigne i benigne. Samo patogene i vjerojatno patogene varijante imaju dijagnostičko i terapijsko značenje.

## RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Genski testovi dio su standardne obrade bolesnika sa sumnjom na autoinflamatornu bolest, a genski paneli i sekvenciranje egzoma najprikladniji su za kliničku primjenu. Imunogenetski panel omogućuje genski probir koji će poboljšati dijagnostiku, liječenje i prognozu ove skupine bolesnika.

## Hemoragična bulozna purpura Henoch Schönlein – prikaz bolesnika

Karmen Đonlagić Ljubenko (karmen.donlagic@gmail.com) (Opća bolnica Dubrovnik), Mara Jurić-Kavelj (mara.jurickavelj@gmail.com) (Opća bolnica Dubrovnik), Dijana Grizelj Kalčić (dijanag@bolnica-du.hr) (Opća bolnica Dubrovnik), Antonija Mustapić (antonijam2@gmail.com) (Opća bolnica Dubrovnik), Dagmar Guberinić (guberinic.dagmar@gmail.com) (Opća bolnica Dubrovnik), Dragana Kontić (gagakonti@gmail.com) (Opća bolnica Dubrovnik)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

## UVOD

HS purpura ili IgA vaskulitis čest je sistemni vaskulitis malih krvnih žila kože, zglobova, gastrointestinalnog trakta, bubrega. Rijetka kožna manifestacija HSP-a su hemoragične bule i vezikule, učestalost u 2% oboljele djece.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazat ćemo 4,5-godišnjeg dječaka s poteškoćama u razvoju, primljenog prvoga dana bolesti, s purpurnim osipom na nogama, bolnom oteklinom skočnih zglobova i stopala. Tijekom hospitalizacije je afebrilan, imao je i oteklinu koljena, povremeno blaže bolove u trbuhu. Trećega se dana na potkoljenicama pojavljuju hemoragične bule i vezikule sa sukrvavom sekrecijom. Na nadlaktici, na mjestu manžete tlakomjera pojavila se oteklinu i hematoma. U laboratorijskim nalazima blaže su povišeni parametri upale, uredan broj trombocita i koagulogram, blago povišen C3, uredna elektroforezaimunodifuzija, CIC, RF i AST-0. Imao je pozitivan ANA IIF, a anti Pm-Scl, ANCA negativan. Krv je bila pozitivna u 3 uzorka stolice, UZV trbuha je opisan uredan. Urin, višekratno kontroliran, uredan. Iz obriska grla izoliran je piogeni streptokok. Liječen je penicilinskim peroralnim pripravkom 10 dana. Za bolove u zglobovima pio je ibuprofen, za hemoragične bulozne kožne lezije u početku je dobivao metilprednizonolom iv., potom prednizon 2 mg/kg peroralno uz gastroprotekciju, na što je nastupila njihova regresija. pH nalaz biopsata bulozne kožne lezije odgovora leukocitoklastičnom vaskulitisu malih krvnih žila, čime je potvrđena dijagnoza HS purpure. Otpušten je 12-og dana, u terapiji prednizon, ukupno 4 tj. uz postupno smanjivanje doze do ukidanja.

## ZAKLJUČAK

Hemoragične bulozne kožne lezije u tijeku HSP-a nisu česte u dječjoj dobi. U većini slučajeva nisu udružene sa sistemnom zahvaćenošću i nemaju težu prognostičku vrijednost. Prije početka liječenja kortikosteroidima potrebno je učiniti biopsiju bulozne kožne lezije. Kod našeg pacijenta daljnjim praćenjem nije bilo povrata bolesti, zaostalih kožnih lezija ni bubrežnih komplikacija. Ima poz. ANA IIF i anti-Pm-Scl, što treba kontrolirati, zasad nema znakova upalne reumatske bolesti.

## Inkompletni oblik Kawasakijske bolesti u dječaka iz Filipina

Dijana Grizelj Kalčić (dijagri1@yahoo.com) (OB Dubrovnik), Mara Jurić-Kavelj (mara.jurickavelj@gmail.com) (OB Dubrovnik), Dragana Kontić (gaga.kontic@gmail.com) (OB Dubrovnik), Karmen Đonlagić Ljubenko (karmen.donlagic@gmail.com) (OB Dubrovnik), Antonija Mustapić (antonijam2@gmail.com) (OB Dubrovnik), Dagmar Guberinić (dagmarg@bolnica-du.hr) (OB Dubrovnik)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

### UVOD

Kawasakijska bolest sistemski je vaskulitis koji primarno zahvaća srednje velike arterije i dovodi do sistemske upale brojnih organa. Najčešći je uzrok stečene srčane bolesti u razvijenim zemljama. Incidencija je najviša u djece azijskog podrijetla. Uzrok je nepoznat, ali se smatra da infektivni uzročnik može potaknuti imunosni odgovor u genski predisponirane osobe. Kriteriji za dijagnozu jesu vrućica od najmanje 5 dana uz 4 ili 5 kriterija (bilateralna injekcija spojnice, polimorfni osip, promjene na usnoj šupljini, limfadenopatija vrata, eritem/edem ekstremiteta). Na inkompletni oblik treba pomisliti u slučaju febriliteta od 5 dana uz 2 ili 3 kriterija uz patološke laboratorijske nalaze ili nalaz dilatacije (aneurizme) koronarnih arterija na ehokardiografiji. Liječenje treba započeti intravenskim imunoglobulinima i acetilsalicilnom kiselinom unutar prvih 10 dana bolesti kako bi se spriječio razvoj koronarnih aneurizmi. Ovu komplikaciju mogu razviti 20 – 25% neliječenih pacijenata i 3 – 5% liječenih imunoglobulinima.

### PRIKAZ BOLESNIKA

Dječak iz Filipina, u dobi od 22 mjeseca, primljen je zbog febriliteta u trajanju od 4 dana i makulopapuloznog osipa. Bio je tahikardan, dobrog općeg stanja. U laboratorijskim nalazima povišeni parametri upale. Uvedena je terapija antibiotikom parenteralno. U petom danu febriliteta obostrana injekcija spojnice. U nalazima povišen crp, ubrzana sedimentacija, leukocitoza, anemija, trombocitoza, hiponatremija, hipoalbuminemija, povišen NTproBNP. Posumnjalo se na Kawasakijsku bolest. Elektrokardiografski nalaz uredan. Na ehokardiografiji je nađena blaga mitralna insuficijencija, uredna kontraktilnost miokarda, manji perikardijalni izljev, uredan nalaz koronarnih arterija. U šestom danu febriliteta uvedena terapija imunoglobulinima intravenski 2g/kg, uz acetilsalicilnu kiselinu 40 mg/kg. Dijete je postalo afebrilno uz poboljšanje kliničke slike. Nakon 72 sata smanjena je doza acetilsalicilne kiseline na 5mg/kg. Pri otpustu ehokardiografski nalaz uredan. Preporučeno je kardiološko praćenje prvih 12 mjeseci.

### ZAKLJUČAK

Dijagnosticiranje Kawasakijske bolesti (osobito inkompletnog oblika) jest izazov jer treba isključiti brojne infekcije i neinfektivne bolesti. Laboratorijski pokazatelji mogu doprinijeti dijagnozi. Pri sumnji na Kawasakijsku bolest potrebno je učiniti kardiološki pregled kako bi se pravodobnim liječenjem spriječile komplikacije srčanih bolesti.

## Interferonopatije: izazovi u dijagnostici i liječenju – prikaz bolesnika

Mario Šestan (mario.sestan@gmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Mirna Bradamante (mirna.bradamante@kbc-zagreb.hr) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za dermatoloverenologiju, Klinički bolnički centar Zagreb), Matej Šapina (sapina.matej@yahoo.com) (Medicinski fakultet, Osijek; Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Osijek; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek), Marijan Frković (mfrkovic1@gmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Danica Grgurić (danica.grguric@hotmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Lana Omerza (lanamadercic@yahoo.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Zlatko Marušić (zlatko.marusic@kbc-zagreb.hr) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb), Stefano Volpi (stefanovolpi@gaslini.org) (Istituto Giannina Gaslini; Università degli Studi di Genova), Adriana de Jesus (adriana.almeidadejesus@nih.gov) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH) Bethesda), Raphaela Goldbach-Mansky (raphaela.goldbach-mansky@nih.gov) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH) Bethesda), Marija Jelušić (marija.jelusic@mef.hr) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

### UVOD

Interferonopatije jesu nedavno definirana i prepoznata skupina autoinflamatornih poremećaja obilježenih disregulacijom u signalnom putu interferona tipa I, što dovodi do njegove konstitutivne prekomjerne aktivacije ili pak nedostatne regulacije negativnih mehanizama njegove aktivacije.

### PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazat ćemo bolesnicu koja od novorođenačke dobi boluje od interferonopatije. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Bolest je započela odmah nakon rođenja, pojavom bolnih eritematoznih potkožnih infiltrata, najprije na licu, a potom na trupu i ekstremitetima, uz povremene febrilitete te visoke upalne parametre (hiperferitinemija, hiperkomplementemija, hiperfibrinogenemija, ubrzana sedimentacija, povišen C-reaktivni protein, leukocitoza s neutrofilijom i trombocitozom) uz porast transaminaza te dislipidemiju. Za izdvojiti jest pleocitoza u likvoru s dominacijom monocita, uz izraženu hipoglikorahiju, međutim ekstenzivnom mikrobiološkom obradom nije dokazana infekcija kojom bi se objasnilo protrahirano upalno stanje. Učinjena je biopsija kožnih promjena, a histološki nalaz bioptata odgovara lobularnom panikulitisu. Temeljem kliničke slike, nalaza biopsije kože, isključenja infektivne etiologije bolesti i maligniteta, postavljena je sumnja na autoinflamatornu bolest te je učinjen interferonski potpis koji je pristigao viskopozitivan, dok sekvenciranjem imunogenetskog panela nisu pronađene klinički signifikantne mutacije povezane s monogenim autoinflamatornim bolestima. Diferencijalnodijagnostički, najizglednim se čine sindrom CANDLE (engl. *Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature*) ili NEMO-NDAS (engl. *NEMO deleted exon 5–auto-inflammatory syndrome*). S vremenom dolazi do promjene u kliničkoj slici uz pojavu cikličkih epizoda bolnih grčeva u truhu, praćenih hematokezijom i proljevastim stolicama. Učinjene su ezofagogastroduodenoskopija te kolonoskopija, a histološki nalaz odgovara akutnom kolitisu uz povišen broj eozinofila (tkivna eozinofilija). Sukladno pretpostavljenoj dijagnozi, započeta je terapija sistemskim glukokortikoidima u postupno smanjujućim dozama uz inhibitor Janus kinaze, baricitinib, pri čemu dolazi do djelomičnog poboljšanja, iako ne i potpune uspostave kontrole bolesti.

### ZAKLJUČAK

Interferonopatije tipa I nova su skupina autoinflamatornih poremećaja. Kliničari moraju biti svjesni kliničkih signala poremećaja u putu interferona tipa I kako bi posumnjali na njih i pravilno usmjerili dijagnostičku obradu.

## Iskustva s genetskom analizom u djece sa sumnjom na monogenisku sistemsku autoinflamatornu bolest

Alenka Gagro (alenka.gagro@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), 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), Kristina Gotovac Jerčić (kgotovac@kbc-zagreb.hr) (Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb), Ljubica Odak (ljubica.odak7@gmail.com) (Klinika za dječje bolesti Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

### UVOD

Monogenske sistemske autoinflamatorne bolesti (MSAB) skupina su rijetkih bolesti koje nastaju zbog poremećaja nespecifične imunosti i posljedične ponavljajuće ili kontinuirane upale. Panel dijagnostika koja se koristi sekvenciranjem sljedeće generacije (engl. *next-generation sequencing*, NGS) metoda je izbora za otkrivanje genetskog uzroka MSAB-a.

### CILJ

Cilj je rada prikazati iskustva naše ustanove s analizom komercijalno dostupnog panela gena u djece sa sumnjom na MSAB i moguće koristi analize kliničkog eksoma u onih s negativnim nalazom komercijalnog genskog panela za MSAB, autoimunosne bolesti i upalne bolesti crijeva.

### METODE I ISPITANICI

U studiju smo uključili ukupno 12 djece s preliminarnom dijagnozom MSAB-a prema važećim kriterijima EULAR/ACR i s pozitivnim skorom Eurofever. Upotrijebljeni panel uključuje 156 gena za MSAB, autoimunosne bolesti i upalne bolesti crijeva. U bolesnika u kojih su na panelu ustanovljene patogene mutacije, učinjeno je i testiranje obaju roditelja. U četiri bolesnika s negativnim nalazom komercijalnog panela, napravljeno je i sekvenciranje kliničkog eksoma.

### REZULTATI

Sekvenciranjem gena uključenih u komercijalni panel potvrdili smo dijagnozu u 4 bolesnika: u 3 mevalonsku aciduriju/hiper IgD i u jednoga kriopirinopatiju. S obzirom na dostupnost lijekova i težinu bolesti, 3 bolesnika liječimo inhibitorima IL-1, a jednog glukokortikosteroidima tijekom napadaja. Od bolesnika kojima je nalaz komercijalnog panela bio negativan, jednu bolesnicu s kriterijima za periodičnu vrućicu vezanu uz TNF-receptor, liječimo kanakinumabom, a ostale ibuprofenom i/ili glukokortikosteroidima tijekom napadaja. Od tih 6 bolesnika, u 3 je učinjeno sekvenciranje kliničkog egzoma, no navedena analiza nije dokazala patogene varijante.

### RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Naši rezultati pokazuju da, slijedeći recentne preporuke EULAR/ACR, sekvenciranje komercijalnog panela za MSAB, autoimunosne bolesti i upalne bolesti crijeva, kao preporučena genetička probirna metoda za dijagnozu MSAB, ima usporediv dijagnostički prinos opisan u literaturi. Iako su nam iskustva sa sekvenciranjem kliničkog eksoma ograničena, zasad nam se ta metoda nije pokazala korisnom u otkrivanju patogenih mutacija u djece s negativnim nalazom komercijalnog panela.

## Klasifikacijski kriteriji za sistemski tip juvenilnog idiopatskog artritisa

**Martina Held** ([martina.held@mef.hr](mailto:martina.held@mef.hr)) (Zavod za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb), **Mario Šestan** ([mario.sestan@gmail.com](mailto:mario.sestan@gmail.com)) (Zavod za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb), **Nastasia Kifer** ([nastasia.ce@gmail.com](mailto:nastasia.ce@gmail.com)) (Zavod za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb), **Iva Rukavina** ([iva\\_rukavina@hotmail.com](mailto:iva_rukavina@hotmail.com)) (Zavod za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb), **Marijan Frković** ([mfrkovic1@gmail.com](mailto:mfrkovic1@gmail.com)) (Zavod za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb), **Marija Jelušić** ([marija.jelusic@mef.hr](mailto:marija.jelusic@mef.hr)) (Zavod za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

### UVOD

Sistemski tip juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA) bolest je složene patogeneze koja u svom početku uključuje pojačanu aktivaciju prirodne imunosti po čemu pripada autoinflamatornim bolestima. U približno 10 – 25% djece sJIA komplicira životno ugrožavajuće stanje – sindrom aktivacije makrofaga (MAS).

### CILJ

Usporediti različite klasifikacijske kriterije za sJIA te prikazati kliničke i laboratorijske značajke oboljelih.

### METODE I ISPITANICI

Obuhvaćena su djeca s dijagnozom sJIA od 2001. do 2022. prema trima klasifikacijama: ILAR, Yamaguchi i predloženoj PRINTO. Podatci su prikazani opisno, a razlike između varijabli analizirane s pomoću Fisherovog egzaktnog testa i Mann-Whitneyjevog testa.

### REZULTATI

sJIA je dijagnosticiran u 56 bolesnika, 36 dječaka i 20 djevojčica, prosječne dobi  $9,3 \pm 5,7$  u trenutku dijagnoze bolesti. Primjenom kriterija ILAR dijagnozu sJIA zadovoljava 47 bolesnika (83,9%), 50 bolesnika (89,3%) zadovoljava Yamaguchi dok klasifikacijske kriterije PRINTO zadovoljavaju svi bolesnici. Sva tri velika kriterija PRINTO: vrućicu, artritis i osip ima 29 bolesnika (51,8%); 18 bolesnika (32,1%) imalo je vrućicu s artritisom uz barem neki od 2 mala kriterija (limfadenopatija, hepatomegalija, splenomegalija, serozitis, leukocitoza  $> 15 \times 10^9/L$ ), dok je 9 bolesnika (16,1%) imalo vrućicu s osipom uz barem 2 mala kriterija. Pulsnu terapiju glukokortikoida primao je 41 bolesnik (73,2%), 28 bolesnika (50%) liječeno je metotreksatom, a 14 bolesnika (25%) biološkom terapijom (inhibitorima interleukina-1 i interleukina-6). Intravenske imunoglobuline (IVIG) primalo je 8 bolesnika (14,3%), a imunosupresivnu terapiju 6 bolesnika (10,7%). Prema kriterijima EULAR/ACR/PRINTO iz 2016. godine najtežu komplikaciju bolesti – MAS, razvilo je ukupno 10 bolesnika (17,8%). Takvi bolesnici češće su liječeni biološkom terapijom ( $p=0.011$ ) i IVIG-om ( $p=0.027$ ).

### RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Uspoređujući tri klasifikacije za sJIA utvrdili smo razliku u broju bolesnika koji bi zadovoljili kriterije za dijagnozu bolesti, što ponajprije proizlazi od artritisa koji je nužan dijagnostički kriterij u ILAR-u, ali ne u klasifikacijama Yamaguchi i PRINTO. Primjena potonjih kriterija omogućuje postavljanje dijagnoze u početnoj fazi bolesti kod prevladavajućih autoinflamatornih obilježja, što pruža nekoliko terapijskih mogućnosti.

## Limfocitna hemofagocitoza potaknuta influencom A u djevojčice s homozigotnom mutacijom u genu LARS1

**Alenka Gagro** ([alenka.gagro@gmail.com](mailto:alenka.gagro@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb), **Andrea Šimić Klarić** ([andreaklaric28@gmail.com](mailto:andreaklaric28@gmail.com)) (Opća županijska bolnica Požega), **Iva Hojsak** ([ivahojsak@gmail.com](mailto:ivahojsak@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

### UVOD

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) rijedak je, potencijalno životno ugrožavajući hiperinflamatorni sindrom. U djece mlađe životne dobi najčešće je riječ o primarnim HLH-om uzrokovanim genima koji su ključni za funkciju NK-stanica ili citotoksičkih T-limocita, a rjeđe drugih prirodnih poremećaja imunosti. Sekundarni

ili stečeni HLH potiču infekcije, najčešće uzrokovane herpes virusima (EBV ili CMV). Bialelne mutacije u genu LARS1 koji kodira leucil-tRNA sintetazu 1 potrebnu tijekom sinteze proteina, uzrokuju sindrom infantilnog zatajenja jetre tipa 1 (ILFS1) koje se nasljeđuju autosomno recesivno. Bolesnici su skloniji infekcijama, a one uzrokovane virusom influence dovode do značajnog pogoršanja bolesti.

### PRIKAZ BOLESNIKA

U djevojčice se očitovalo povišenje transaminaza tijekom barem triju prethodnih epizoda febriliteta, inicijalno povezanih s infekcijom EBV-a počevši od treće godine života. U dobi od 4 godine imala je novo značajno pogoršanje u sklopu kojeg je imala vrućicu, leukopeniju, sniženi hemoglobin, značajno viši AST u odnosu na ALT, hiperferitinemiju i hipofibrinogenemiju, bez nalaza hemofagocita u punktatu koštane srži. Infektološka obrada pokazala je, kao mogući infektivni pokretač, virus influence tipa A dokazan PCR-om. S obzirom na kliničku prezentaciju i nalaze, liječena je kao infekcijom potaknuta HLH, kortikosteroidima i oseltamivrom, uz odličan klinički odgovor. U daljnjem praćenju, nakon otpusta iz bolnice, imala je trajno blago povišenje ALT-a i u dva navrata UZV nalaz jetre koji je upućivao na masnu degeneraciju, moguće potaknutu i kortikosteroidnom terapijom. S obzirom na dob, ranije epizode hepatitisa otvorene etiologije i HLH potaknut gripom, učinjena je genetska obrada sekvenciranja cijeloga eksoma (engl. *whole exome sequencing*, WES) koja je pokazala homozigotnu mutaciju u genu LARS1.

### ZAKLJUČAK

Manifestacije ILFS1 postaju očitije ili se aktiviraju tijekom infekcije. Kliničke su značajke nespecifične i imaju obilježja sepse, drugih sistemskih bolesti, hemofagocitne limfohistiocitoze i urođenih grešaka metabolizma. Primjer naše bolesnice podržava ključan doprinos genetske analize u djece rane životne dobi koja se prezentiraju s HLH-om.

## Nuspojave imunosupresivne terapije u djece oboljele od juvenilnog idiopatskog artritisa

Iva Rukavina (iva\_rukavina@hotmail.com) (Klinički bolnički centar Zagreb), Mario Šestan (mario.sestan@gmail.com) (KBC Zagreb), Martina Held (martinaheld17129@gmail.com) (KBC Zagreb), Danica Grgurić (danica.grguric@hotmail.com) (KBC Zagreb), Marijan Frković (marijanfrkovic1@gmail.com) (KBC Zagreb), Marija Jelušić (marija.jelusic.drazic@gmail.com) (KBC Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

### UVOD

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je kronična reumatološka bolest dječje dobi, koja je karakterizirana artritismom nejasne etiologije. Za vrijeme liječenja antireumatskim lijekovima zabilježene su brojne nuspojave.

### CILJ

Ispitati učestalost i težinu nuspojava sintetskih i bioloških sporodjelujućih antireumatskih lijekova (engl. *Disease modifying antirheumatic drugs* – DMARDs) u djece oboljele od JIA-e.

### METODE I ISPITANICI

Retrospektivno su pregledane povijesti bolesti djece u dobi od 1 do 18 godina kojima je postavljena dijagnoza JIA-e i koja su primala sintetske DMARD-ove (metotreksat, sulfasalazin, leflunomid) odnosno biološku terapiju DMARD-om (adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab, golimumab, abatacept, golimumab, sekukinumab i tofacitinib) od siječnja 2014. do prosinca 2022. g. u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

### REZULTATI

Lijekovima sDMARD liječeno je 359 bolesnika, a 152 bolesnika biološkom terapijom. Najveći broj nuspojava dogodio se u sDMARD skupini bolesnika (55, 15,3%) gdje je uz terapiju metotreksatom 36 bolesnika razvilo mučninu i povraćanje (10%), a njih 12 tranzitornu jetrenu leziju (3,3%). Sulfasalazin je ukinut iz terapije u 6 bolesnika (1,67%): alergijski osip (2), pojačano opadanje kose (2), mučnina i povraćanje (2). Uz terapiju leflunomidom jedan je bolesnik osijećao bolove u prsištu i pojačan umor. U bolesnika liječenih biološkom terapijom zabilježene su ozbiljne nuspojave, i to kod 4 bolesnika (1,1%): uz terapiju adalimumabom – milijarna tuberku-



loza (1) i septički artritis lakta (1), uz tocilizumab diseminirana intravaskularna koagulacija (1) te anafilaktička reakcija uz infliximab (1). U bDMARD skupini uočene su i kožne alergijske reakcije: anakinra (1), etanercept (1) i adalimumab (1) te psorijatififormni osip (1) i glavobolja (1) uz adalimumab.

## RASPRAVA I ZAKLJUČAK

imunosupresivnu terapiju koju primjenjujemo u bolesnika s JIA-om, bolesnici općenito dobro podnose, a ozbiljne nuspojave se rijetko događaju. U skupini bolesnika koja je primala sintetsku terapiju DMARD-om nuspojave su se javljale s većom učestalošću, no one ozbiljne zabilježene su samo među bolesnicima koji su primali biološku terapiju.

## Otkrivanje novih i rijetkih genskih varijanti sekvenciranja cijelog egzoma u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom koji započinje u dječjoj dobi – nacionalno istraživanje

Mario Šestan (mario.sestan@gmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Todor Arsov (todor.arsov@ugd.edu.mk) (Faculty of Medical Sciences, University Goce Delchev, Shtip, North Macedonia; The Francis Crick Institute, London, United Kingdom), Nastasia Kifer (nastasia.ce@gmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Marijan Frković (mfrkovic1@gmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Danica Grgurić (danica.grguric@hotmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Serafina Barišić (danica.grguric@hotmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Julia Ellyard (Julia.Ellyard@anu.edu.au) (Department of Immunology and Infectious Diseases, The John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra), Matthew Cook (matthew.cook@anu.edu.au) (Department of Immunology and Infectious Diseases, The John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra, Australia; University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom), Carola G. Vinuesa (carola.vinuesa@crick.ac.uk) (The Francis Crick Institute, London, United Kingdom; Department of Immunology and Infectious Diseases, The John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra, Australia), Marija Jelušić (marija.jelusic@mef.hr) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

## UVOD

Svrha ovog istraživanja bila je upozoriti na nove i rijetke genske varijante primjenom sekvenciranja cijelog egzoma (WES) u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom koji započinje u dječjoj dobi (cSLE), koje bi mogle biti uključene u patogenezu te proširiti postojeće genske baze podataka.

## CILJ

U istraživanje su uključeni bolesnici s cSLE-om u razdoblju od 1991. do 2019.

## METODE I ISPITANICI

Proveden je WES u skupini 17 trijasa koji su se sastojali od probanda s cSLE-om i oba roditelja, t drugih informativnih članova obitelji, s teškim, atipičnim kliničkim značajkama, sindromskim karakteristikama, ranim početkom, rezistencijom na konvencionalnu terapiju i/ili obiteljskim obrascem pojavljivanja.

## REZULTATI

U 7 bolesnika s cSLE-om otkriveno je 17 novih i/ili rijetkih varijanti. Jedna je klasificirana kao patogena, a riječ je o strukturnoj varijanti s pomakom okvira čitanja u 34. egzonu gena KMT2D, NM\_003482.3:c.8626delC, koja kodira trunkirani protein p.(Gln2876Serfs\*34), u bolesnice sa sindromskom imunodeficijencijom (Kabuki-jevim sindromom) i teškim oblikom cSLE-a. Identificirane su i tri vjerojatno patogene varijante. Prva u genu za adenzin deaminazu koji djeluje na RNA (ADAR), NM\_001111.3:c.2815A > G, koja kodira protein p.(Ile939Val), u bolesnice sa sindromskim obilježjima i cSLE-om sa zahvaćanjem većeg broja organskih sustava. Preostale dvije varijante, u genu za B-limfocitnu kinazu (BLK), NM\_001715.2:c.211G > A, koja kodira p.(Ala71Thr), i u genu za receptor komplementa 1 (CR1), NM\_000651.4:c.4052dupC, koji kodira p.(Asp1351Glufs\*23), detektirane su u bolesnice s teškim cSLE-om i multiorganskim manifestacijama te u njezine majke s istom bolesti. Također smo identificirali niz varijanti klasificiranih kao varijante nesigurna značenja, povezanih s fosforilacijom tirozina, diferencijacijom i proliferacijom stanica, V(D)J rekombinacijom u limfocitima te regulacijom apoptoze i Th1/Th2 polarizacije.

## RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Iako je primjena WES-a poboljšala dijagnostiku i liječenje bolesnika s autoimunim bolestima, sve je više varijanti koje još uvijek ne možemo iskoristiti u kliničkom kontekstu. Potrebno je poboljšati metode za njihovu pravilnu kategorizaciju kako bi se povećala količina praktičnih informacija iz WES-a.

## Povezanost polimorfizama gena za glutation S-transferazu (GST) s kliničkim značajkama IgA vaskulitisa

Ana Juras ([ajuras@kbc-zagreb.hr](mailto:ajuras@kbc-zagreb.hr)) (Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Martina Held ([martina.held@mef.hr](mailto:martina.held@mef.hr)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Mario Šestan ([mario.sestan@gmail.com](mailto:mario.sestan@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Nastasia Kifer ([nastasia.ce@gmail.com](mailto:nastasia.ce@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Saša Sršen ([sasarsen@yahoo.co.uk](mailto:sasarsen@yahoo.co.uk)) (Klinika za pedijatriju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split), Matej Šapina ([sapina.matej@yahoo.com](mailto:sapina.matej@yahoo.com)) (Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Osijek), Sanda Huljev Frković ([sanda.huljev@gmail.com](mailto:sanda.huljev@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Marijan Frković ([mfrkovic1@gmail.com](mailto:mfrkovic1@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Alenka Gagro ([alenka.gagro@gmail.com](mailto:alenka.gagro@gmail.com)) (Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Zagreb), Kristina Crkvenac Gornik ([kcrkvena@kbc-zagreb.hr](mailto:kcrkvena@kbc-zagreb.hr)) (Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Marija Jelušić ([marija.jelusic@mef.hr](mailto:marija.jelusic@mef.hr)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

### UVOD

U patogenezi IgA vaskulitisa (IgAV) važnu ulogu imaju i varijante gena izvan HLA sustava. Glutation S-transferaze (GST) metabolički su enzimi uključeni u stanične procese detoksikacije potencijalno toksičnih i karcinogenih spojeva. Delecije u GST-u smanjuju detoksikacijsku aktivnost, čime povećavaju sklonost raznim bolestima.

### CILJ

Istražiti utjecaj genskih polimorfizama GSTA1, GSTM1, GSTP1 i GSTT1 za sklonost obolijevanju od IgAV-a.

### METODE I ISPITANICI

Klinički podatci prikupljeni su iz baze podataka bolesnika s IgAV-om iz triju hrvatskih pedijatrijskih reumatoloških centara. Za izolaciju DNA iz pune krvi upotrijebljen je Flexigene DNA set (Qiagen). Prisutnost polimorfizama za GSTM1 i GSTT1 utvrđena je metodom lančane reakcije polimerazom u bolesnika i kontrola. Genotipizacija GSTA1 i GSTP1 rađena je primjenom metode PCR-RFLP (engl. *Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism*).

### REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 124 bolesnika s IgAV-om, 67 djevojčica i 57 dječaka, s rasponom dobi od 6,3 (4,3–8,2) godina u trenutku dijagnoze te 168 kontrolnih ispitanika koji se po dobi i spolu nisu razlikovali od bolesnika. Svi bolesnici imali su purpurični osip, 85,5% imalo je artritis i/ili artralgijske, 36,3% imalo je zahvaćen gastrointestinalni (GI) sustav, dok se u 29,8% bolesnika razvio IgA vaskulitis nefritis (IgAVN). Uočena je statistički značajna razlika u učestalosti genotipova GSTP1 Ile/Ile (48,33% u odnosu na 22,62%,  $p < 0,001$ ) i Leu/Ile (4,17% u odnosu na 28,57%,  $p < 0,001$ ) između bolesnika i kontrola. Veća učestalost nultog genotipa GSTM1 uočena je u bolesnika s IgAV-om koji su imali zahvaćen sustav GI u usporedbi s bolesnicima bez zahvaćenog sustava GI (52,2% u odnosu na 28,6%,  $p=0.014$ ). Genotip GSTP1 Val/Val značajnije se pojavljivao u bolesnika koji su razvili urološke komplikacije bolesti (akutni skrotum) (60% u odnosu na 40%,  $p=0,037$ ).

## RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Ispitivani GSTP1 polimorfizmi pokazali su moguću povezanost s većom individualnom sklonošću za oboljevanje od IgAV-a. Čini se da su varijante u genotipovima GSTM1 uključene u patogenezu GI manifestacija bolesti. Potpora: Hrvatska zaklada za znanost IP-2019-04-8822.

## Povezanost polimorfizma gena rs1045411 za protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (HMGB1) i IgA vaskulitisa u djece

Mateja Batnožić Varga ([mateja.batnozic@gmail.com](mailto:mateja.batnozic@gmail.com)) (KBC Osijek), Mario Šestan ([mario.sestan@gmail.com](mailto:mario.sestan@gmail.com)) (KBC Zagreb), Nastasia Kifer ([nastasia.ce@gmail.com](mailto:nastasia.ce@gmail.com)) (KBC Zagreb), Martina Held ([martinaheld17129@gmail.com](mailto:martinaheld17129@gmail.com)) (KBC Zagreb), Jasenka Wagner ([wagnerjasenka@gmail.com](mailto:wagnerjasenka@gmail.com)) (Medicinski fakultet Osijek), Kristina Crkvenac Gornik ([kristina.crkvenac@kbc-zagreb.hr](mailto:kristina.crkvenac@kbc-zagreb.hr)) (KBC Zagreb), Sandra Hranic ([hranic.sandra@gmail.com](mailto:hranic.sandra@gmail.com)) (KBC Osijek), Laura Vlahović Stefinovec ([laurastefinovec@gmail.com](mailto:laurastefinovec@gmail.com)) (KBC Osijek), Danica Grgurić ([marija.jelusic@mef.hr](mailto:marija.jelusic@mef.hr)) (KBC Zagreb), Marijan Frković ([mfrkovic1@gmail.com](mailto:mfrkovic1@gmail.com)) (KBC Zagreb), Silvija Pušeljić ([silvija.puseljic@kbco.hr](mailto:silvija.puseljic@kbco.hr)) (KBC Osijek), Marija Jelušić ([marija.jelusic@mef.hr](mailto:marija.jelusic@mef.hr)) (KBC Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

### UVOD

IgA vaskulitis (IgAV) ili Henoch-Schönleinova purpura najčešći je sistemski vaskulitis malih krvnih žila u dječjoj dobi. Protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (engl. *high mobility group box-1 protein*, HMGB1) pleiotropni je citokin koji djeluje kao proupalni signal, važan za aktivaciju antigen prezentirajućih stanica i širenje upale. HMGB1 ima ulogu u patofiziologiji različitih upalnih bolesti.

### CILJ

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti povezanost polimorfizma jednog nukleotida gena za HMGB1 rs1045411, s predispozicijom za IgAV i kliničkom slikom bolesnika koji ispunjavaju kriterije za IgAV.

### METODE I ISPITANICI

DNA je ekstrahirana iz krvnih stanica 81 djeteta s IgAV-om i 151 zdravih kontrola, koji su bili bez poznatih autoimunskih bolesti. Klinički podatci i laboratorijski parametri prikupljeni su za sve bolesnike s IgAV-om.

### REZULTATI

Nositelji heterozigotnog genotipa C/T polimorfizma rs1045411 gena za HMGB1 vjerojatno imaju manje izgleda za razvoj gastrointestinalnih manifestacija u sklopu IgAV-a. Alel T polimorfizma rs1045411 gena za HMGB1 čini se da povećava izgleda za razvoj generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a. Nositelji recesivnog homozigotnog genotipa T/T i heterozigotnog genotipa C/T polimorfizma rs1045411 vjerojatno imaju manje izgleda za razvoj generaliziranog osipa u sklopu IgAV-a. Nije utvrđen povećan omjer izgleda za nastanak IgAV-a s obzirom na analizirani polimorfizam gena za HMGB1, niti za pojavu nefritisa ili zglobnih manifestacija bolesti.

### RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Zaključno, iako u ovom istraživanju nije nađena povezanost polimorfizma gena rs1045411 za HMGB1 s predispozicijom za nastanak IgAV-a u djece, pojedini genotipovi i aleli navedenog polimorfizma čini se da imaju utjecaj na kliničke manifestacije IgAV-a.

## Prikaz bolesnika s multiplim nodoznim promjenama na plućima – novotvorina, autoimunosna bolest ili infekcija?

Ante Vidović ([ante.vidovic@kbcsm.hr](mailto:ante.vidovic@kbcsm.hr)) (Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice), Ivana Radoš ([ivana.rados@kbcsm.hr](mailto:ivana.rados@kbcsm.hr)) (Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice), Renata Vrsalović ([renata.vrsalovic@kbcsm.hr](mailto:renata.vrsalovic@kbcsm.hr)) (Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice), Srđan Roglić ([sroglic@bfm.hr](mailto:sroglic@bfm.hr)) (Klinika za infektivne bolesti "dr. Fran Mihaljević"), Nada Rajačić ([nada.rajacic@gmail.com](mailto:nada.rajacic@gmail.com)) (Klinika za dječje bolesti Zagreb), Mandica Vidović ([mandica.vidovic@kbcsm.hr](mailto:mandica.vidovic@kbcsm.hr)) (Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice), Ingrid Sitaš ([ingrid.sitas@kbcsm.hr](mailto:ingrid.sitas@kbcsm.hr)) (Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

### UVOD

Infektivna mononukleoza (IM) uzrokovana Epstein Barrovim virusom (EBV) ima raznoliku kliničku sliku, od vrućice, faringitisa, limfadenopatije, splenomegalije i umora do ruptur slezene i neuroloških simptoma. U literaturi se sve češće pojavljuju opisi težih oblika u adolescenata, ali rijetko s nodoznim promjenama na plućima koje imaju vrlo široku diferencijalnu dijagnozu. Ona uključuje novotvorine, mikobakterijske ili gljivične infekcije te sarkoidozu, hipersenzitivni pneumonitis, sistemski eritemski lupus (SLE) i Sjögrenov sindrom. Donosimo prikaz bolesnika s IM-om i multiplim nodoznim promjenama na plućima s ishodom liječenja.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Dječak u dobi od 13 godina liječen je u Klinici za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice zbog kašlja koji se pogoršavao, grlobolje i umora, bez povišene temperature. Obradom su uočene anemija, limfocitoza uz reaktivne limfocite, blago povišeni upalni parametri te povišeni jetreni enzimi. U statusu: hiperemično ždrijelo, tonzile prekrivene fibrinskom mrežicom, uz uredan auskultatorni nalaz na plućima. Na rendgenogramu prsnih organa dva nodozna zasjenjenja u desnom plućnom krilu te je u terapiju uveden azitromicin. Unatoč terapiji, kontrolni laboratorijski nalazi pokazuju povišene upalne parametre, transaminaze i limfocitozu, uz perzistirajuće promjene na kontrolnom rendgenogramu pluća. Učinjen je CT prsnih organa koji pokaže 5 nodoznih lezija u plućima uz blagu splenomegaliju. Hematološkom obradom isključena je maligna bolest, a širokom imunološkom obradom, zbog pozitivnog nalaza ekstraktibilnog nuklearnog antigena, hipersenzitivni pneumonitis, sarkoidoza, SLE i Sjögrenov sindrom. U međuvremenu je serološkim testom potvrđena akutna EBV infekcija te je u konzultaciji s infektologom odlučeno za simptomatsko liječenje i redovito praćenje od hematologa i reumatologa. Na kontrolnom CT-u nakon 6 mjeseci opisuje se potpuna regresija promjena, uredni su svi laboratorijski nalazi uključujući i imunološke te klinički status.

## ZAKLJUČAK

Multiple pulmonalne lezije pluća u sklopu EBV infekcije kod imunokompetentnog su bolesnika iznimno rijetke. Vjerojatni patofiziološki mehanizam imunogeno je posredovana reakcija, terapijski pristup je konzervativan, ali je potrebno praćenje zbog povećanog rizika razvoja autoimunskih bolesti poput SLE-a.

## Raspodjela gena HLA-A, HLA-B i HLA-DRB1 u hrvatskoj populaciji IgA vaskulitisa

Martina Held ([martina.held@mef.hr](mailto:martina.held@mef.hr)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb), Katarina Štingl Janković ([kstingl@kbc-zagreb.hr](mailto:kstingl@kbc-zagreb.hr)) (Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Mario Šestan ([mario.sestan@gmail.com](mailto:mario.sestan@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Nastasia Kifer ([nastasia.ce@gmail.com](mailto:nastasia.ce@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Matej Šapina ([sapina.matej@yahoo.com](mailto:sapina.matej@yahoo.com)) (Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Osijek), Saša Sršen ([sasarsen@yahoo.co.uk](mailto:sasarsen@yahoo.co.uk)) (Klinika za pedijatriju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split), Marijan Frković ([mfrkovic1@gmail.com](mailto:mfrkovic1@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Alenka Gagro ([alenka.gagro@gmail.com](mailto:alenka.gagro@gmail.com)) (Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Zagreb), Zorana Grubić ([zgrubic@kbc-zagreb.hr](mailto:zgrubic@kbc-zagreb.hr)) (Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb), Marija Jelušić ([marija.jelusic@mef.hr](mailto:marija.jelusic@mef.hr)) (Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

## UVOD

IgA vaskulitis (IgAV) najčešći je vaskulitis u djece, a genetska su istraživanja utvrdila da predispozicija za bolest može biti pod utjecajem gena sustava HLA, pri čemu su geni HLA-DRB1 pokazali najveću povezanost.

## CILJ

Ispitati polimorfizme HLA-A, B, DRB1, DQA1 i DQB1 u bolesnika s IgAV-om.

## METODE I ISPITANICI

Uključeno je 130 djece s dijagnozom IgAV iz triju pedijatrijskih reumatoloških centara i 202 zdravih dobrovoljaca. Genomska DNA izolirana je iz periferne krvi. Geni HLA-DRB1 analizirani su metodom sekvencioniranja sljedeće generacije, dok su polimorfizmi HLA-A, B, DQA1 i DQB1 određeni metodom lančane reakcije polimerazom u kombinaciji s oligonukleotidima specifičnih sekvencija (PCR-SSO).

## REZULTATI

Među IgAV bolesnicima bilo je 71 djevojčica i 59 dječaka s rasponom dobi 6,3 (4,4 – 8,1) godina u trenutku dijagnoze. Svi su bolesnici imali purpurični osip, 108 bolesnika (83,1%) imalo je artritis/artralgije, 39 bolesnika (30%) imalo je zahvaćen gastrointestinalni (GI) sustav, dok je 30 bolesnika (23,1%) razvilo nefritis. Geni

HLA-A\*03 (21.6% u odnosu na 12.4%,  $p=0.012$ ), HLA-B\*37 (2.9% u odnosu na 0,2%,  $p=0.017$ ) i HLA-DRB1\*12 (3,1% u odnosu na 0,7%,  $p=0.029$ ) značajno su češće bili prisutni u bolesnika s IgAV-om nego u kontrolnih ispitanika. Geni HLA-A\*26 (12.5% u odnosu na 1.0%,  $p=0.008$ ), HLA-B\*55 (10% u odnosu na 0%,  $p=0.006$ ), HLA-DRB1\*10 (5.1% u odnosu na 0.6%,  $p=0.03$ ), HLA-DQA1\*01 (38.6% u odnosu na 57.5%,  $p=0.037$ ) i HLA-DQB1\*05 (18.2% u odnosu na 36.2%,  $p=0.027$ ) pokazali su povezanost s većim rizikom za zahvaćanje sustava GI među bolesnicima. Uočena je značajno češća pojava gena HLA-A\*32 (11.8% vs. 1.0%,  $p=0.013$ ), HLA-DRB1\*04:04 (5.0% vs. 0%,  $p=0.012$ ) i HLA-DQB1\*05 (47.6% vs. 27.1%,  $p=0.015$ ) u bolesnika s nefritisom.

## RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Geni HLA-A\*03, HLA-B\*37 i HLA-DRB1\*12 pokazali su povezanost s predispozicijom za IgAV u ispitivanoj populaciji hrvatske djece, a različiti geni unutar HLA-A, B, DRB1, DQA1 i DQB1 lokusa pokazali su i povezanost s kliničkim manifestacijama same bolesti. POTPORA: Hrvatska zaklada za znanost IP-2019-04-8822.

## Sindrom aktivacije makrofaga u djece sa sistemskim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa – može li se predvidjeti?

Nastasia Kifer ([nastasia.ce@gmail.com](mailto:nastasia.ce@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu), Mario Šestan ([mario.sestan@gmail.com](mailto:mario.sestan@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu), Martina Held ([martinaheld17129@gmail.com](mailto:martinaheld17129@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu), Domagoj Kifer ([domagoj.kifer@gmail.com](mailto:domagoj.kifer@gmail.com)) (Farmaceutsko biokemijski fakultet Sveučilište u Zagrebu, Zavod za biofiziku), Marijan Frković ([mfrkovic1@gmail.com](mailto:mfrkovic1@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu), Marija Jelušić ([marija.jelusic.drazic@gmail.com](mailto:marija.jelusic.drazic@gmail.com)) (Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu)

Format sažetka za liječnike: Izvorni rad

## UVOD

Sindrom aktivacije makrofaga (MAS) ozbiljna je komplikacija sistemskih upalnih poremećaja, koji se najčešće javlja u sistemskom tipu juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA). Disfunkcionalni imunosni odgovor uzrokuje hipersekreciju proinflamatornih citokina koja može biti životno ugrožavajuća.

## CILJ

Odrediti laboratorijske pretkazatelje razvoja MAS-a u oboljelih od sJIA-e.

## METODE I ISPITANICI

Retrospektivno su prikupljeni podatci djece oboljele od sJIA-e Referentnog centra za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju. Laboratorijski podatci prikupljeni su na početku hospitalizacije (T1) i prije uvođenja imunosupresivne terapije (T2), tada bez simptoma MAS-a. Bolesnici su podijeljeni ovisno o tome jesu li razvili MAS tijekom daljnjeg tijeka bolesti. Analizirani su feritin, AST, ALT gGT, LDH, trigliceridi, fibrinogen, D-dimeri, CRP, hemoglobin, broj leukocita, neutrofila i trombocita.

## REZULTATI

Analizirali smo laboratorijske podatke 32 bolesnika, od kojih je 5 razvilo MAS. Muškog je spola bilo 59% bolesnika, bez razlike u spolu nakon podjele u dvije skupine. Medijan (raspon) dobi bolesnika s MAS-om bio je 1,24 (1,2 – 16,9) godina, a bez MAS-a 10,6 (0,87 – 17,4) godina. Na početku hospitalizacije nije bilo razlike u laboratorijskim podacima između dviju skupina. Razine feritina bile su statistički značajno više u drugom mjerenu prije uvođenja imunosupresivne terapije kod bolesnika koji su kasnije razvili MAS ( $p = 0,003$ , medijan 3411,8 ug/L vs 314,35ug/L), kao i razine AST-a ( $p = 0,014$ , medijan 67 UI/L vs 27 UI/L). Hemoglobin je bio značajno niži u skupini koja je kasnije razvila MAS ( $p = 0,022$ , medijan 90 g/L vs 105 g/L). Pri analizi same veličine promjene laboratorijskih nalaza od T1 do T2, između dviju grupa nije uočena značajna razlika.

## RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Feritin, AST i hemoglobin pokazali su se značajnima u bolesnika koji su razvili MAS te bi mogli imati ulogu pretkazatelja onih oboljelih od sJIA-e kojima prijeti razvoj MAS-a. Potrebno je veće istraživanje kako bi se istražila mogućnost primjene ovih laboratorijskih parametara i njihove točne vrijednosti kao pretkazatelja MAS-a.

## Težak oblik Kawasakijske bolesti prezentirane razvojem šok sindroma te aneurizmi koronarnih arterija; prikaz slučaja

Jurica Jambrović (jjambrovic@gmail.com) (KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju), Aleksandar Ovuka (aovuka1@gmail.com) (KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju), Neven Čače (ncace1@gmail.com) (KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju), Srđan Banac (srđan.banac@medri.uniri.hr) (KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju), Kristina Lah Tomulić (klahtomulic@gmail.com) (KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju) Arijan Verbić (arijan.verbic@gmail.com) (KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

### UVOD

Kawasakijska bolest (KB) jedan je od najčešćih vaskulitisa dječje dobi. Poznat je rizik razvoja komplikacija, ponajprije aneurizmi koronarnih arterija. U Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka liječen je osmogodišnji dječak koji je razvio komplikacije, šok sindrom i aneurizme obiju koronarnih arterija, od kojih je ona lijeve koronarne arterije divovska.

### PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazan je slučaj osmogodišnjeg dječaka s kompliciranim tijekom KB-a. Bolest se prezentirala petodnevnom vrućicom, grloboljom, lijevostranom cervikalnom limfadenopatijom uz celulitis kože vrata, razvojem lošijeg općeg stanja, povraćanjem, bolovima u vratu i abdomenu, potom razvojem makulopapuloznog osipa. Prehospitalno je zbog suspektnog bakterijskog tonzilofaringitisa započeta terapija koamoksiklavom. Kod prijma loše opće stanje zahtijeva mjere intenzivnog liječenja. U laboratorijskim nalazima ističu se visoki upalni parametri (CRP 145mg/l, PCT 15,05ug/L, IL-6 17930g/L, feritin 1077ug/L, broj L 8,8 x10<sup>9</sup>/L s neutrofilijom (93%) te trombocitopenijom), azotemija, elektrolitski disbalans, povišene vrijednosti aminotransferaza (3x), bilirubina (4x) te znakovima srčane insuficijencije (NTproBNP 25069ng/L) uz umjereno narušenu srčanu kontraktilnost (EF 35%). Uz širokospektralnu antibiotsku terapiju, inotropnu i vazopresornu potporu, 12. hospitalnog dana provedena je i terapija intravenskim imunoglobulinima (IVIG). Osim inicijalne prezentacije šokom, došlo je do razvoja komplikacije u vidu multiplih aneurizmi obiju koronarnih arterija koje su dokazane ehokardiografski, potom i CT koronarografijom. Ističe se divovska aneurizma proksimalnog dijela lijeve koronarne arterije (8mm), uz više manjih aneurizmi u proksimalnom segmentu desne koronarne arterije.

### ZAKLJUČAK

Šok sindrom povezan s KB-om potencijalna je životno ugrožavajuća komplikacija. U eri liječenja IVIG-om, razvoj aneurizmi koronarnih arterija očekuje se u četvrtine pacijenata, a većina je tih aneurizmi maloga promjera i reverzibilno. Aneurizme mogu uzrokovati ishemijsku miokarda te iznenadnu smrt. Rizik za razvoj aneurizmi najviši je u djece kod koje liječenje intravenskim imunoglobulinima nije provedeno ili nije započeto u početnoj fazi bolesti. Važno je stoga, radi pravodobne primjene IVIG-a, na vrijeme prepoznati i razlikovati pacijente s KB-om od onih sa šokom druge etiologije.

## Uloga sekvenciranja sljedeće generacije u dijagnostici upalne bolesti crijeva s vrlo ranim početkom – prikaz bolesnika

Mario Šestan (mario.sestan@gmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Stojka Fustik (stojkaf@yahoo.com) (University Clinic for Pediatrics, Faculty of Medicine, University Ss. Cyril and Methodius, Skopje), Nastasia Kifer (nastasia.ce@gmail.com) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Marija Jelušić (marija.jelusic@mef.hr) (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb), Todor Arsov (todor.arsov@ugd.edu.mk) (Faculty of Medical Sciences, University Goce Delchev, Shtip, North Macedonia; The Francis Crick Institute, London, United Kingdom)

Format sažetka za liječnike: Prikaz bolesnika

### UVOD

Upalna bolest crijeva s vrlo ranim početkom (VEO-IBD) skupina je upalnih bolesti crijeva (IBD) koje se javljaju prije 6. godine života. Monogenska etiologija više je zastupljena u bolesnika s VEO-IBD-om i odraz je složenog poremećaja imunostne regulacije, a nerijetko uključuje i obilježja autoinflamatorne bolesti i primarnih imunodeficijencija.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazujemo iznimno rijedak primjer bolesnika s VEO-IBD-om u novorođenačkoj dobi, s naglaskom na multidisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju. Bolest je započela febrilitetom u dobi od 3 tjedna, a s dobi od mjesec dana započinju učestale vodenaste stolice s primjesama svježe krvi, uz bolove pri defekaciji. U dobi od 6 tjedana primijećena je manja plitka ulceracija u perianalnoj regiji koja je progredirala u veliku perianalnu fistulu. Iz laboratorijske obrade izdvajaju se visoki upalni parametri, trombocitoza i anemija. Kolonoskopski je vizualizirana granulirana sluznica kolona bez vidljivih ulceracija i upalnih promjena. Zbog progresije perianalne fistule uz gnojnu sekreciju, učinjena je kolostomija, a biopsija sigmoidnog kolona nije pokazala tipične histološke značajke za IBD. Zbog sumnje na autoinflamatornu bolest učinjeno je sekvenciranje panela gena kojim je detektirana patogena varijanta nastala kao rezultat velike delecije u egzonu 3 gena koji kodira za beta podjedinicu B-receptora za interleukin 10 (IL10RB). Dodatno, pronađena je i varijanta nesigurna značenja u egzonu 6 istoga gena, c.705C > A, koja kodira protein p.His265Gln. Mutacije ILR10B povezane su s autosomno recesivnim VEO-IBD-om. Uz primjenu glukokortikoida u pulsним dozama, dolazi do regresije simptoma, ali se pri pokušaju smanjivanja doze simptomi ponovno javljaju. U skladu s nalazom genske analize pokušana je i terapija anakinrom koja je zbog razvoja nuspojava obustavljena. Provedeno je liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica.

## ZAKLJUČAK

Sekvenciranje sljedeće generacije važan je dijagnostički alat u djece s IBD-om s teškim fenotipovima bolesti. VEO-IBD jest fenotipski i genski različita bolest od IBD-a u kasnijoj dobi, koja zahtijeva drukčiji pristup u dijagnostici i liječenju.