

## PRVIH ŠEST MJESECI ISKUSTVA U GENSKOM TESTIRANJU U DIJAGNOSTICI AUTOINFLAMATORNIH BOLESTI U REPUBLICI HRVATSKOJ

Mario Šestan<sup>1</sup>, Nastasia Kifer, Kristina Gotovac Jerčić<sup>2</sup>, Tamara Čutić<sup>2</sup>, Fran Borovečki<sup>3</sup>, Marija Jelušić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Centar za translacijska i klinička istraživanja, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

**Uvod.** Od 2023. u Republici Hrvatskoj dostupan je panel gena koji se osniva na sekvenciranju sljedeće generacije, a sadrži 372 gena povezanih s monogenim poremećajima imunosti regulacije (MPIR), koji uključuju autoimunosne, autoinflamatorne bolesti i primarne imunodeficiencije. Cilj rada je prikazati naša iskustva u analizi imunogenetskog panela gena u bolesnika sa sumnjom MPIR.

**Ispitanici i metode.** Od siječnja do srpnja 2023. provedeno je sekvenciranje u 32 bolesnika sa sumnjom na MPIR. Analizirali smo uputne dijagnoze, broj pozitivnih nalaza i njihov utjecaj na liječenje.

**Rezultati.** Od ukupno 32 bolesnika, u njih troje detektirane su patogene varijante (9,4%) dok su u petero (15,6%) detektirane varijante nejasnoga kliničkog značenja. Najčešće indikacije za genско testiranje bile su nerazjašnjene ponavljajuće ili prolongirane epizode febriliteta (21,9%) i sumnja na imunodeficienciju (21,9%) odnosno učestale infekcije. Niti u jednog bolesnika s navedenim kliničkim manifestacijama nije dokazana patogena varijanta koja korespondira s kliničkom slikom i načinom nasljeđivanja. S druge pak strane, zbog razvoja kliničke slike sindroma aktivacije makrofaga, odnosno sumnje na primarni hemofagocitni sindrom (pHLH) ili zbog mogućnosti njegova razvoja u asimptomatskih članova obitelji, testirano je petero bolesnika (15,6%), a dijagnoza je potvrđena u njih dvoje. Bolesnici su imali dvije heterozigotne varijante u genu PRF1, jednu s delecijom okvira čitanja (c.853\_855del) koja kodira protein, p.Lys258del, i drugu, pogrešnu varijantu (c.272C>T) koja kodira protein p.Ala91Val. Bolesnica koja je razvila kliničku sliku pHLH liječena je kombinacijom etopozida, glukokortikoida i ciklosporina, nakon čega je bolest trenutno u remisiji. U bolesnice rane dojenačke dobi sa sumnjom na autoinflamatornu bolest iz skupine interferonopatija dokazana je vjerojatno patogena heterozigotna varijanta koja utječe na prekranje u genu IKBK (c.671+1G>C), čime je potvrđena dijagnoza sindroma NEMO-NDAS (engl. *nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator deleted exon 5–autoinflammatory syndrome*) te je postojeća terapija JAK inhibitorom promijenjena u inhibitor TNF-alfa.

**Zaključak.** Naši rezultati pokazuju da su pozitivni nalazi u imunogenetskom panelu vjerojatniji u bolesnika koji imaju jasno definiranu kliničku sliku koja upućuje na MPIR, za razliku od bolesnika s febrilitetom nejasne etiologije.

**Ključne riječi:** autoinflamatorne bolesti; imunodeficiencije; sekvenciranje sljedeće generacije; imunogenetski panel

**Izjava o sukobu interesa:** nema sukoba interesa