


A genetikai eredetű gyermekkori krónikus cytopeniák felismerése a molekuláris medicina érájában

Klinikai ajánlás és metodikai útmutató

Egyed Bálint dr.^{1,2}  ■ Árvai Kristóf dr.² ■ Zajta Erik dr.²
 Hegyi Lajos László² ■ Andrassy Blanka oh.^{1,2} ■ Kovács Árpád Ferenc dr.¹
 Bekő Anna dr.² ■ Péterffy Borbála dr.² ■ Erdélyi Dániel János dr.¹
 Müller Judit dr.¹ ■ Békési Andrea dr.¹ ■ Kállay Krisztián dr.³
 Goda Vera dr.³ ■ Kriván Gergely dr.³ ■ Tuboly Eszter dr.⁴
 Csanádi Krisztina dr.⁵ ■ Ottóffy Gábor dr.⁶ ■ Szegedi István dr.⁷
 Kiss Csongor dr.⁷ ■ Bödör Csaba dr.² ■ Alpár Donát dr.^{2*} ■ Kovács Gábor dr.^{1*}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²HCEMM–SE Molekuláris Onkohematológia és MTA–SE Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

³Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekhematológiai és Össejttranszplantációs Osztály, Budapest

⁴Országos Gyermekkonkológiai Biobank (SCOPEDIS), Magyar Gyermekkonkológiai Hálózat, Budapest

⁵Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Dr. Kemény Pál Gyermek Onko-hematológiai Osztály, Budapest

⁶Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Onkohematológiai Osztály, Pécs

⁷Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermekhematológia-onkológiai Részleg, Debrecen

A gyermekkori cytopeniák döntő többsége átmeneti, leginkább szekunder jelenség, és nem primer csontvelői folyamatok következménye. Mégis néhány havonta találkozunk olyan betegekkel a Magyar Gyermekkonkológiai Hálózat kötelességébe tartozó gyermekhematológiai centrumokban, akiknél többszöri csontvelői mintavétel és széles körű laboratóriumi hematológiai kivizsgálás sem vezet diagnózishoz, a cytopenia pedig krónikusan fennáll. A korszerű terápia tervezéshez ezekben az esetekben elengedhetetlen a genetikailag determinált benignus vagy praemalignus hematológiai kórállapotok – mint például congenitalis neutropeniák, hereditær haemolyticus vagy dyserythropoeticus anaemiák, örökletes thrombocytopeniák, örökletes csontvelő-elégtelenségi szindrómák – megállapítása vagy kizárása. A helyesen szelektált krónikus cytopeniás gyermekpopulációban a modern, újgenerációs szekvenálásra épülő, nagy áteresztőképességű molekuláris genetikai vizsgálat a leginkább költséghatékony diagnosztikus megoldás, amelynek korai alkalmazásával számos invazív beavatkozás és nem megfelelő terápia próbálkozás elkerülhető. A Semmelweis Egyetem kezdeményezésére nemzeti szinten szervezett molekuláris géndiagnosztikai programot indítottunk a gyermekkori örökletes krónikus cytopeniák hazai etiológiai, epidemiológiai és prognosztikai feltérképezésére. Jelen közleményünkben a vizsgálati modalitás technikai részleteit és a klinikai gyakorlatban javaslatunk szerint alkalmazandó indikációs köreit összegezzük. Konceptciónk igazolásaként bemutatunk az indikációs körök szerint kiválasztott, 30 betegből álló mintapopulációt: közöttük 67%-ban a fenotípust legalább részben magyarázó, 47%-ban az eredetileg a kezelőorvos által feltételezett diagnózist revidáló, 43%-ban pedig a következő érdemi terápia döntést meghatározó génelterést azonosítottunk. Ezek 45%-a volt valószínűleg patogén vagy patogén aberráció, 55%-a pedig ismeretlen klinikai szignifikanciájú variáns. A jelentős klinikai hasznót generáló, közleményünkben bemutatott saját és nemzetközi adatok szerint is nagy találati aránnyal jellemezhető nagy áteresztőképességű molekuláris genetikai modalitást szabályozott szakmai keretek között a gyermekhematológiai kivizsgálás hazánkban is elérhető, kiemelt elemeként javasoljuk számba venni és alkalmazni a jövőben. *Orv Hetil.* 2025; 166(1): 3–19.

Kulcsszavak: exomszekvenálás, congenitalis csontvelő-elégtelenségi szindróma, anaemia, neutropenia, thrombocytopenia

*Megosztott utolsó szerzők.

Identification of genetically determined chronic childhood cytopenia in the era of molecular medicine

Clinical recommendation and methodical considerations

The vast majority of childhood cytopenias are transient, mostly secondary, and not the consequence of primary bone marrow processes. Yet, every few months we see patients in the pediatric hematology centers of the Hungarian Pediatric Oncology Network in whom repeated bone marrow sampling and extensive laboratory hematological investigations do not lead to a diagnosis and the cytopenia persists chronically. In these cases, the identification or exclusion of genetically determined benign or premalignant hematological conditions – such as congenital neutropenia, hereditary hemolytic or dyserythropoietic anemia, inherited thrombocytopenia, congenital bone marrow failure syndrome – is essential for modern therapy planning. In correctly selected pediatric patients with chronic cytopenia, modern high-throughput molecular genetic testing by next-generation sequencing is the most cost-effective diagnostic option, and its early use avoids many invasive interventions and inappropriate therapeutic attempts. At the initiative of Semmelweis University, a national molecular genetic diagnostics program was launched to map the etiology, epidemiology and prognosis of hereditary chronic cytopenias in children in Hungary. In the present work, we summarize the technical details of the testing modality and the indications we propose to apply in clinical practice. As a proof of concept, we present a discovery cohort of 30 patients selected according to these indications: 67% of them were identified with a gene variation that at least partially explained the phenotype, 47% with a variation that revised the diagnosis initially assumed by the treating physician, and 43% with a variation that determined the next substantive therapeutic decision. Of these, 45% were likely pathogenic or pathogenic aberrations and 55% were variants of unknown clinical significance. We propose to consider and apply this high-throughput molecular genetic modality, which generates significant clinical benefit and has a high diagnostic success rate according to our own and international data presented, as a priority element of the hematological diagnostic workflow in our country, within a regulated, professional framework.

Keywords: exome sequencing, congenital bone marrow failure syndromes, anemia, neutropenia, thrombocytopenia

Egyed B, Árvai K, Zajta E, Hegyi LL, Andrásy B, Kovács ÁF, Bekő A, Péterffy B, Erdélyi DJ, Müller J, Békési A, Kállay K, Goda V, Kriván G, Tuboly E, Csanádi K, Ottóffy G, Szegedi I, Kiss Cs, Bödör Cs, Alpár D, Kovács G. [Identification of genetically determined chronic childhood cytopenia in the era of molecular medicine. Clinical recommendation and methodical considerations]. *Orv Hetil.* 2025; 166(1): 3–19.

(Beérkezett: 2024. szeptember 27.; elfogadva: 2024. október 3.)

Rövidítések

DNS = dezoxiribonukleinsav; G-CSF = (granulocyte colony stimulating factor) granulocytakolónia-stimuláló faktor; VUS = (variant of unknown significance) ismeretlen jelentőségű variáns

A perifériás vér alakos elemeinek számbeli csökkenése (cytopenia) amerikai adatok szerint a populáció jelentős részét, kb. 2%-át érinti [1], kimondottan heterogén betegségecsoportot képezve. A nem congenitalis eredetű, jellemzően átmeneti cytopeniák nagyságrendekkel gyakoribbak a genetikailag meghatározott formáknál, hátterükben a leggyakrabban fertőzések, immunmediált folyamatok vagy táplálkozási hiányállapotok állnak. Közleményünkben a gyermekkori (pan)cytopenia hereditaer okait tekintjük át (*I. ábra*), tárgyalva azok klinikai jellemzőit és a molekuláris diagnosztika hazai lehetőségeit.

A gyermekkori (pan)cytopenia örökletes formái

Congenitalis neutropenia

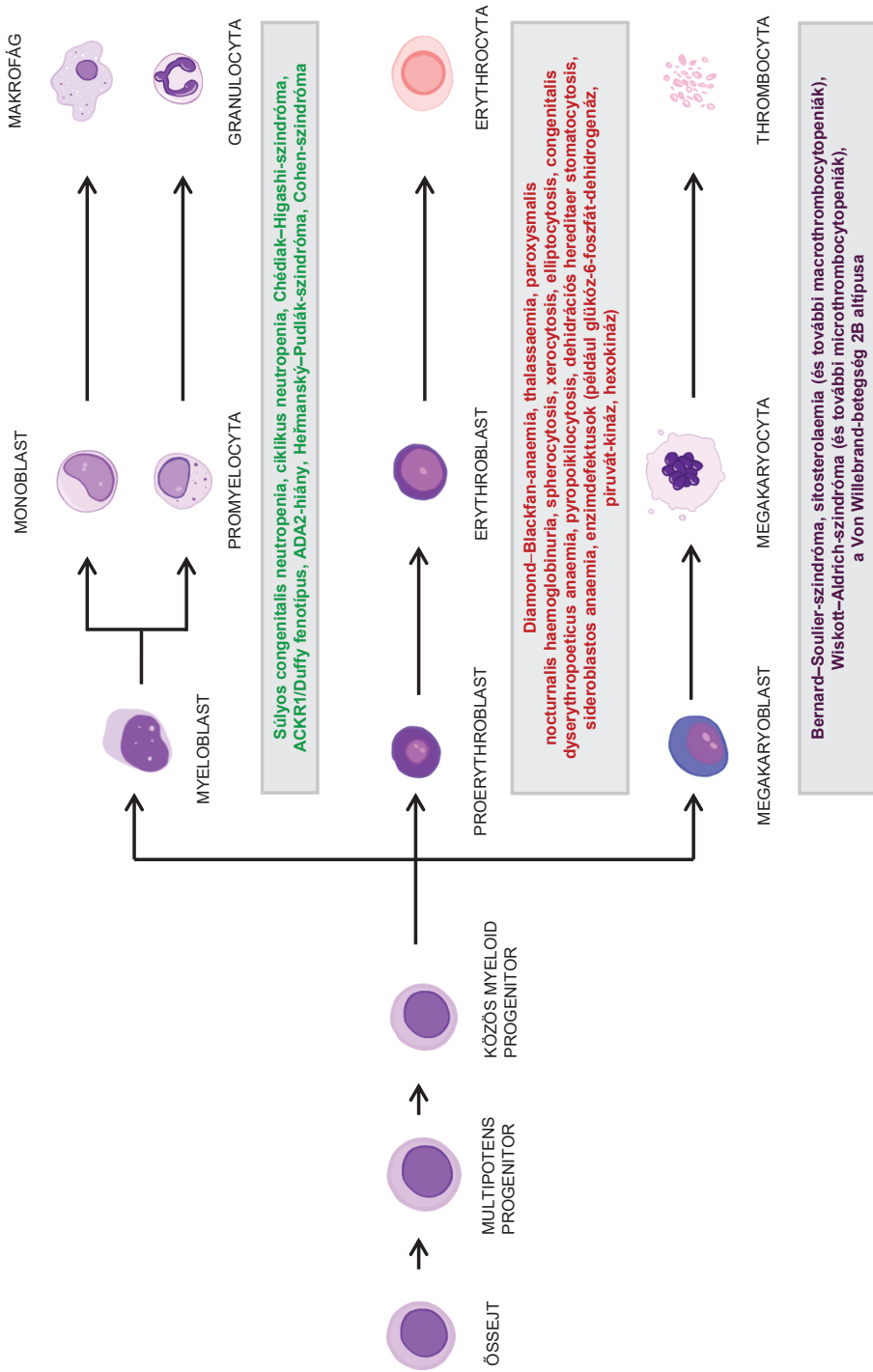
A neutropenia prevalenciája az 5 éves kor alatti gyermekekben a legnagyobb, és gyakorisága szignifikánsan eltér az afroamerikai (4,5%) és a kaukázusi (0,79%) populáció között [2]. Az afroamerikai lakosságra jellemző benignus etnikai neutropenia normális morfológiájú és funkciójú neutrophil granulocytákkal társul, és nem jelent emelkedett fertőzésrizikót. A congenitalis neutropenia genetikai oka a leggyakrabban az *ELANE* vagy a *HAXI* gént érintő eltérés. Az *ELANE* az inflammatiós választ iniciáló és baktericid funkciókkal is rendelkező neutrophil elasztáz kódolja, a *HAXI* terméke pedig aktiválja a granulocytakolónia-stimuláló faktor (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor) jelátviteli útvonalait [3]. A congenitalis neutropenia csoportján belül izoláltan

A leggyakrabban érintett gének:

ELANE, RUNX1, CSF3R, CXCR2, TAFAZZIN, DNMT2, VPS13B, G6PC3, GF11, HYOU1, JAGN1, HAX1, LAMTOR2, SMARCAL1, SEC61A1, SMARCD2, CEBPE, TCIRG1, VPS45, EIF2AK, ADA2

Enzimdiszfunkció: AK1, G6PD, ALDOA, GCLC, GPI, GSS, HK1, NT5C3A, PGK1, PKLR, TPI1
 Membrándefektus: ABCB6, ABCG5, ABCG8, ANK1, ATP11C, EPB41, EPB42, KCNN4, PIEZO1, RHAG, SCL2A1, SLC4A1, SPTA1, SPTB
 Riboszomális diszfunkció: RPL5, RPL11, RPL35A, RPS24, RPS17, RPS7, RPS10, RPS26, RPS19
 Transzportzavar: CDANI1, CDIM1, GATA1, KIF23, KLF1, LPIN2, SEC23B
 A hemizintézis zavaara: ABCB7, ALAS2, GLRX5, HSCB, HSPA9, LAIRS2, NDUFEB11, PUS1, SLC19A2, SLC25A38, TRNT1, YARS2

GATA1, GF11B, TUBB1, ACTN1, TPM4, FLNA, WAS, ARCP1B, MYH9, DIAPH1, CDC42, RUNX1, ETV6, ANKRD26, FL1, HOXA11, MECOM, RBM8A



Örökletes csontvelő-elégtelenség: Fanconi-anaemia, dyskeratosis congenita, GATA2-deficiencia, Shwachman-Diamond-szindróma, SAMD9(L)-szindróma, RUNX1-szindróma

I. ábra | A haemopoieticus sejtekben kialakuló, krónikus cytopeniához vezető genetikai eredetű betegségek leggyakoribb formái (a gének értelmzését lásd a táblázatoknál)

vércépző rendszeri manifesztációval a ciklikus neutropenia és az ún. súlyos congenitalis neutropenia jár. A súlyos congenitalis neutropenia hátterében az *ELANE* géneltrésein felül főként a *CSF3R*, *CXCR2* vagy *WAS* gének patogén variációi állhatnak, és a csontvelői granulocytalóalakok érésének gátlásán keresztül okoznak neutropeniát [4]. A congenitalis neutropenia társulhat egyéb, nem vércépző szervi manifesztációkkal is, például:

i. neurológiai és/vagy bőreltérésekkel a *DNM2* (perifériás neuropathia okozta distalis végtaggyengeség), a *VPS13B* (microcephalia), a *GFI1* (belsőfül-defektus), a *HAX1* (értelmi elmaradás), a *TCIRG1* (a bőr angiomatosisa) vagy a *VPS45* (myelofibrosis, epilepszia) gének érintettsége esetén;

ii. cardiacis, vese- és/vagy endokrinológiai zavarokkal a *G6PC3* (szívfejlődési zavar, uropathia), a *TAFAZZIN* (hypertrophias cardiomyopathia), a *HYOU1* (hypoglykaemia), a *JAGN1* (exokrin hasnyálmirigy-diszfunkció), *SEC61A1* (tubulointerstitialis vesebetegség), a *LAMTOR2* (oculocutan albinismus, megkésett növekedési ütem) gének érintettsége esetén;

iii. vagy csontrendszeri eltérésekkel a *SMARCAL1* (spondyloepiphysealis dysplasia), a *SMARCD2* (krónikus hasmenés, csonteltérések) vagy az *EIF2AK* (epiphysealis dysplasia) gének érintettsége esetén.

Örökletes anaemia

Anaemia az 5 éves kor alatti gyermekpopuláció kb. 40%-át érinti világszerte, magyarországi prevalenciája ebben a korcsoportban 14–18% körüli: ezzel a leggyakoribb gyermekkori hematológiai betegségként tartjuk számon [5]. Az etiológiai tényező döntő részben a vashiány. Szintén gyakori, hozzávetőleg 20%-os előfordulási gyakoriságú a serdülő leányok vasraktárainak kiürülése, ahogy az egy magyar részvétellel lezajlott európai felmérésből is kiderült [6]. A nem vas- vagy egyéb tápanyaghiányra visszavezethető, ritka, örökletes formák felismerése, a molekuláris genetikai vizsgálat korai kezdeményezése egyes betegségekben (például paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria, Fanconi-anaemia, Diamond–Blackfan-anaemia, congenitalis dyserythropoeticus anaemia) igen súlyos szövődmények (súlyos infekciók, neurológiai tünetek, szívelégtelenség, daganatképződés) megelőzését teszi lehetővé [7]. A regeneratív csontvelőműködéssel jellemezhető hereditaer haemolyticus vérszegénység hátterében állhatnak többek között a vörösvértest-anyagcseré (például *AK1*, *G6PD*, *ALDOA*, *GCLC*, *GPI*, *GSS*, *HK1*, *NT5C3A*, *PGK1*, *PKLR*, *TPI1* génmutációk) vagy a vörösvértestmembrán (például *ABC6*, *ABCG5*, *ABCG8*, *ANK1*, *ATP11C*, *EPB41*, *EPB42*, *KCNN4*, *PIEZO1*, *RHAG*, *SCL2A1*, *SLC4A1*, *SPTA1*, *SPTB* gének eltérései) működési zavarai, amelyek enzimdiszfunkciók, spherocytosis, dehidrált hereditaer stomatocytosis, elliptocytosis, pyropoikilocytosis kialakulásáért felelősek. Hypoplasticus csontvelőműködés jellemzi a ribosomális fehérjéket kódoló *RPL* és *RPS* gének patogén variációi

okozta Diamond–Blackfan típusú anaemiát, a kromoszómatorékenységgel járó Fanconi-anaemiát vagy a vesiculatranszportot és a heterokromatin-összeszerelést meghatározó *CDAN1*, *CDIN1*, *GATA1*, *KIF23*, *KLF1*, *LPIN2*, *SEC23B* gének által kódolt fehérjék zavarára visszavezethető congenitalis dyserythropoeticus anaemiát [8–10]. Ineffektív erythropoiesis mellett jelentős kóros vasfelhalmozódással jár a congenitalis sideroblastos anaemia a mitokondrium hemszintézisének zavara miatt (az *ABCB7*, *ALAS2*, *GLRX5*, *HSCB*, *HSPA9*, *LARS2*, *NDUFB11*, *PUS1*, *SLC19A2*, *SLC25A38*, *TRNT1*, *YARS2* gének patogén variációja) [11].

Örökletes thrombocytopenia

Örökletes thrombocytopenia gyanújára hívja fel a figyelmet a gyakori és elhúzódó vérzéses esemény (például gyakori gyermekkori invazív beavatkozások – például adenotomia – követő súlyos vérzés) normális véralvadási paraméterek mellett. Az örökletes thrombocytopenia hátterében félszáznál is több gén érintettségét írták már le, de jelentős részük vélhetően még azonosítatlan [12]. A thrombocyták kvalitatív eltérései is utalhatnak genetikai eredetre, ismerünk macrothrombocytopeniával (a *GATA1*, *GFI1B*, *TUBB1*, *ACTN1*, *TPM4*, *FLNA* gének érintettsége) és microthrombocytopeniával (a *WAS*, *ARCP1B* gének patogén variációi) járó örökletes thrombocytopathiákat is. Bizonyos gének patogén variációi specifikus, nem vércépző szervi eltéréseket okozhatnak a thrombocytopenia mellett. Sensorineuralis halláskárosodásért felelős például a *MYH9*, *DIAPH1* és *CDC42* gének patogén variációja, a fehérjék funkcióvesztése itt cytoskeletális diszfunkcióval társult. A *RUNX1*, *ETV6* és *ANKRD26* eltérései merülnek fel elsősorban a családban halmozódó hematológiai malignitások esetén. Szindromatikus radioulnaris dysostosisért felel a *HOXA11*, *MECOM* és *RBM8A* gének patogén variációja (például TAR- [thrombocytopenia absent radius] szindróma, bizonyos congenitalis amegakaryocytás thrombocytopenia-formák) [13].

Számos olyan hereditaer, gyakran több sejtvonalat egyszerre érintő cytopeniát (például Fanconi-anaemia, dyskeratosis congenita, Shwachman–Diamond-szindróma, Diamond–Blackfan-anaemia, Bloom-szindróma, Werner-szindróma, Noonan-szindróma) tartunk számon gyermekkorban, amelyek egyben csontvelői praemalignus állapotot jelentenek, így felismerésük és követésük kiemelt fontosságú [14]. Egyre több csírvonalbeli patogén génvariáció (így például a Fanconi-anaemián túl a *GATA2*, *SAMD9/L*, *RUNX1* gének, a Ras jelátviteli út érintettsége) esetén derül fény az egész gyermekkoron át megfigyelhető, nagy rizikójú predispozícióra (myeloid neoplasiák, kiemelten myelodysplasiás szindróma és akut myeloid vagy juvenilis myelomonocytar leukaemia). Súlyos congenitalis neutropenia esetén is leírták például a betegséget okozó ritkább patogén génvariációk (például *RUNX1*, illetve a G-CSF-receptort kódoló

CSF3R génmutáció) meglehetősen fennálló fokozott myeloid malignitási rizikót [15]. Lymphoblastos malignitás ritkábban, de szintén lehet manifesztációja egy hereditaer cytopeniának: ez elsősorban az egyébként izoláltan thrombocytopeniát vagy anaemiát is okozó *ETV6* csírvonalbeli eltéréseken túl az *IKZF1* és *PAX5* haemopoeticus mesterregulátor gének mutációi esetén merül fel [16].

A fenti rövid áttekintésből is kitűnik a hereditaer krónikus cytopeniák igen széles genetikai és tüneti spektruma. Az 1–3. táblázatban a szerzők igyekeztek összefoglalni (a teljesség igénye nélkül) a hereditaer krónikus neutropenia, anaemia, illetve thrombocytopenia leggyakoribb megjelenési formáit, betegségenként érintve a hematológiai fenotípust, a malignitás kockázatát és a lehetséges terápiás irányokat [4, 17–33].

1. táblázat | Példák a gyermekkori krónikus neutropeniához vezető, diagnosztikus nehézséget okozó congenitalis állapotokból [4, 17–19]

Betegség [öröklésmenet]	Gyakran érintett gének	Patogenezis	Haemopoeticus fenotípus	Egyéb szervi manifesztációk	Terápiás lehetőségek	Malignitásra való hajlam
Súlyos congenitalis neutropenia (SCN1) [AD, AR, XR]	<i>ELANE</i> , <i>CSF3R</i> , <i>CXCR2</i> , <i>WAS</i> , <i>HAX1</i>	Érésátlás a myeloid sejtsoron, a neutrophil elasztáz szerkezeti zavara miatt endoplazmatikus reticulum stressz és myelocytapoptózis	Súlyos neutropenia, promyelocytastádiumban differenciálódási zavar	Nincs, izolált hematológiai eltérés	Granulocytakolónia-stimuláló faktor (G-CSF), antibiotikumprofilaxis, haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT)	Myelodysplasiás szindróma (MDS), akut myeloid vagy lymphoblastos leukaemia (AML, ALL)
Ciklikus neutropenia [AD]	<i>ELANE</i>	A neutrophil prekursorok felgyorsult apoptózisa aberráns visszacsatolási mechanizmusok miatt alakul ki (a patomechanizmus nem teljesen ismert)	21 naponta 2–4 napos neutropeniás ciklusok	Neutropeniás periódusban kialakulhatnak szájüregi fekélyek, gingivitis, tonsillitis, pharyngitis, bőrinfekciók, megnagyobodott nyirokcsomók	G-CSF	Nem ismert
<i>GFI1</i> -mutáció (SCN2) [AD]	<i>GFI1</i>	Érésí zavar transzkripció, represszor mutáció miatt	Súlyos neutropenia, lymphopenia, éretlen myeloid előalakok a perifériás vérben	Belsőfül-defektus	G-CSF	Főleg hematológiai malignitások előfordulhatnak
Kostmann-szindróma (SCN3) [AR]	<i>HAX1</i>	Sejthalál ellen védő funkciók károsodása	Súlyos neutropenia, érésí blokk promyelocytas- és myelocytastádiumban	Neurológiai tünet, splenomegalia lehetséges	Antimikrobás profilaxis, G-CSF, HSCT	MDS, AML
<i>G6PC3</i> -mutáció (SCN4) [AR]	<i>G6PC3</i>	Abnormális glükózmetabolizmus	Súlyos neutropenia, intermittáló thrombocytopenia, T-lymphopenia	Hyperelasticus bőr, promineáló superficialis vénás hálózat, congenitalis szívbetegség, arrhythmia, uropathia, cryptorchismus, exokrin pancreasdiszfunkció	G-CSF, SGLT2-gátló empagliflozin	Főleg hematológiai malignitások előfordulhatnak
Griscelli-szindróma II-es típusa [AR]	<i>RAB27A</i>	Károsul a melanosomatranszport, illetve a citotoxikus granulomok exocytosisa, ami a T- és NK-sejtek funkcióvesztéséhez vezet	Hiányzó óriásgranulomok a leukocytákban, változó mértékű immundeficiencia	Hypomelanosos és neurológiai károsodás, hepatosplenomegalia, haemophagocytosis lymphohistocytosis	HSCT	Bőrrák

1. táblázat folyt.

Betegség [öröklésmenet]	Gyakran érintett gének	Patogenezis	Haemopoeticus fenotípus	Egyéb szervi manifesztációk	Terápiás lehetőségek	Malignitásra való hajlam
P14/LAMTOR2-deficiencia [AR]	<i>LAMTOR2</i>	Endoszomális transzportzavar	Krónikus neutropenia, hypogammaglobulinaemia	Oculocutan albinismus, malnutritiós szindróma, nystagmus		Nem ismert
Barth-szindróma [XR]	<i>TAFAZZIN</i>	Mitokondriális diszfunkció	Előfordulhat a neutrophilszámok ingadozása, monocytosis	Hypertrophiás cardiomyopathia, skeletalis myopathia	G-CSF	Nem ismert
WHIM- (warts, hypogammaglobulinaemia, immunodeficiency, myelokathexis) szindróma [AD]	<i>CXCR4</i>	A CXCR4 kemokinreceptor mutációja miatt myelocathexis, a neutrophilek csontvelői retenciója jelenik meg	Súlyos perifériás neutropenia, hypogammaglobulinaemia, monocytopenia, lymphopenia (különösen B-lymphopenia)	Cardiopathia (Fallot-tetralógia), szemölcsök, infekciók	G-CSF, CXCR4-antagonista (plerixafor)	HPV-társult laphámrák
Metilmalonsav-acidaemia [AR]	<i>MMUT</i>	Mitokondriális enzimopathia	Neutropenia, thrombocytopenia, pancytopenia	Súlyos növekedési elmaradás, hypotonia, hepatomegalia, intellektuális problémák	G-CSF szóba jöhet	Nem ismert
Pearson-szindróma [anyai]	mtDNS deletiója	Mitokondriális diszfunkció	Sideroblastos anaemia, vakuólumok az erythroid prekurzorokban	Exokrin pancreas-elégtelenség, laktátacidózis, májelégtelenség	Szupportív terápia	Nem ismert
GATA2-szindróma, Emberger-szindróma, MonoMAC-szindróma [AD]	<i>GATA2</i>	Abnormális őssejt-differenciálódás	Monocytopenia, B-lymphopenia	Pulmonalis alveolaris proteinosis, mikobakteriális infekciók, lymphoedema, sensorineurális hallászavar	HSCT	MDS, AML
CD40L-deficiencia [XR]	<i>CD40L</i>	Károsodik az immunglobulinok osztályváltását irányító rekombináció, kiesik a CD40 ⁺ sejtek (például B-lymphocyta, makrofág, dendritikus sejt, aktivált CD8 ⁺ T-sejt) kostimulációja is	Alacsony IgG-, IgA- és IgE-szintek, emelkedett IgM, károsodott B-sejt-funkció és T-sejt-prolifерáció	Súlyos légúti és gastrointestinális infekciók (jellemzően recurrens pneumonia és krónikus hasmenés), autoimmun betegségek, ectodermális dysplasia, alopecia	Profilaktikus antibiotikum, humán immunglobulin, HSCT	Többféle malignitás előfordulhat

AD = autoszomális domináns öröklődés; ALL = akut lymphoblastos leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; AR = autoszomális recesszív öröklődés; CD40L = CD40-ligand; CSF3R = kolóniasztimulálófaktor-3-receptor; CXCR2 = C-X-C motif chemokine receptor 2; CXCR4 = C-X-C motif chemokine receptor 4; ELANE = neutrophil elasztáz; G6PC3 = glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3; GATA2 = GATA binding protein X-1; HPV = humán papillomavírus; HSCT = hemopoeticus őssejtátültetés; IgA/G/M = immunglobulin A/G/M; LAMTOR2 = late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 2; MDS = myelodysplasiás szindróma; MMUT = methylmalonyl-CoA mutase; mtDNA = mitokondriális dezoxiribonukleinsav; RAB27A = member RAS oncogene family; SGLT2 = nátrium-glikóz-kotranszporter-2; TAFAZZIN = tafazzin phospholipid-lysophospholipid transacylase 2; WAS = WASP actin nucleation promoting factor; XR = X-hez kötött recesszív öröklődés

2. táblázat | Példák a gyermekkori krónikus anaemiához vezető, diagnosztikus nehézséget okozó congenitalis állapotokból [17, 20–24]

Betegség [öröklésmenet]	Gyakran érintett gének	Patogenezis	Haemopoeticus fenotípus	Egyéb szervi manifesztációk	Terápiás lehetőségek	Malignitásra való hajlam
Diamond–Blackfan-anaemia [AD, AR, XR]	<i>RPS</i> és <i>RPL</i> gének, <i>GATA1</i> , <i>EPO</i> , <i>TSR2</i> , <i>HEATR3</i>	Erythroid hypoplasia, ribosomopathia	Macrocytaer anaemia, változó neutrophil- és vérlemezkeshámok, a csontvelőben hiányoznak az erythroid prekurzorok	Craniofacialis malformációk, növekedési visszamaradottság	Kortikoszteroid, transzfúzió, vaskelátor-terápia a szekunder haemosiderosis miatt, haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT)	Myelodysplasiás szindróma (MDS), akut myeloid leukaemia (AML), osteosarcoma, coloncarcinoma
Congenitalis dyserythropoeticus anaemia (CDA) [AR, AD, XD]	<i>CDANI</i> , <i>CDIN1</i> , <i>SEC23B</i> , <i>KIF23</i> , <i>KLF1</i> , <i>GATA1</i>	Monolineáris csontvelő-elégtelenség, amely az erythrocyták érési blokkjával és erythroid hyperplasiával jár. A CDA 1-es típusa esetén abnormalis a kromatin összeszerelése, a CDA 2-es típusában károsodott a vesicula-transzport	Anisopoikilocytosis és basophil pontozottság, a csontvelőben óriás bimultinukleáris erythroblastok, változó mértékű anaemia	Neurológiai és skeletalis eltérések (mellkasdeformitás, alacsony testmagasság)	Transzfúzió, vaskelátor-terápia a szekunder haemosiderosis miatt	
Congenitalis sideroblastos anaemia (CSA) [XR]	Macrocytaer anaemia: <i>ALAS2</i> , <i>ABCB7</i> , <i>HSPA9</i> , <i>GLRX5</i> , <i>SLC25A38</i> ; Microcytaer anaemia: <i>SLC19A2</i> , <i>PUS1</i> , <i>YARS2</i> , <i>TNNT2</i> , <i>NDUFB11</i> , <i>SF3B1</i>	Abnormalis erythropoesis a hemiszintézis zavara miatt	Normális vagy emelkedett vasszintek, mutációfüggően microcytaer vagy macrocytaer anaemia, a csontvelőben gyűrűsideroblastok	<i>ABCB7</i> : cerebellaris ataxia; <i>SLC19A2</i> : diabetes mellitus, hallásvesztés	Súlyosságtól függően: <i>per os</i> piridoxin, transzfúzió, vaskelátor-terápia, phlebotomia	MDS (<i>SF3B1</i> -mutációnál)
Fanconi-anaemia [AD, AR, XR]	<i>FANC</i> komplemantációs csoport génjei	A DNS-hibajavítás zavara	Pancytopenia, csontvelő-elégtelenség	Alacsony testmagasság, pigmentációs zavar, facialis dysmorphia, cardialis, gastro-intestinalis vagy idegrendszeri anomáliák	HSCT, kortikoszteroid	Laphámrák, hepatocellularis carcinoma, MDS, AML
Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH) [AD]	<i>PIGA</i> , <i>PIGT</i>	Kontrollálatlan komplementaktiváció a GPI-horgonyzó proteinek (CD55 és CD59) hiánya miatt	Haemolyticus anaemia, thrombosis, perifériás cytopenia	Hasi fájdalom, nyelőcsőspasmus, dysphagia, erectilis diszfunkció	Komplementgátló monoklonális antitest, HSCT	
Spherocytosis [AD, AR]	<i>ANK1</i> , <i>EPB41</i> , <i>EPB42</i> , <i>DMTN</i> , <i>SPTA1</i> , <i>SPTB</i> , <i>ADD2</i> , <i>SLC4A1</i> , <i>MPPI</i> , <i>ACTB</i> , <i>TMOD</i> , <i>GAPDH</i> , <i>STOM</i> , <i>TPM3</i> , <i>GYPA</i> , <i>GYPC</i> , <i>GYPB</i> , <i>GYPD</i>	Károsodik a cytoskeleton kihorgonyzása a lipidmembránhoz, ami abnormalisan fragilis, deformált vörösvértesteket okoz	Reticulocytosis, aplasticus krízis	Splenomegalia, sárgaság, epeköveség, myopathia	Transzfúzió, folsavpótlás, splenectomia	
Elliptocytosis [AD]	<i>EPB41</i> , <i>SPTA1</i> , <i>SPTB</i>	Vörösvértest-membrándefektus	Reticulocytosis, elliptikus formájú erythrocyták, a súlyos aplasia igen ritka	Sárgaság, splenomegalia	Transzfúzió, splenectomia	

2. táblázat folyt.

Betegség [öröklésmenet]	Gyakran érintett gének	Patogenezis	Haemopoeticus fenotípus	Egyéb szervi manifesztációk	Terápiás lehetőségek	Malignitásra való hajlam
Hereditær xerocytosis [AD]	<i>PIEZO1, PIEZO2, KCNN4</i>	A PIEZO1 kationcsatorna késői záródása erythrocytadehidrációhoz vezet. A KCNN4-kódolt mutáns káliumcsatorna deoxigenált körülmények között aktiválódik, a sejt só- és vízvesztését okozva	Csökkent ozmotikus fragilitás, macrocytaer stomatocytosis, reticulocytosis	Sárgaság, splenomegalia	Transzfúzió. A splenectomia kontraindikált PIEZO1-mutáció esetén	
Ovalocytosis [AD]	<i>SLC4A1</i>	Vörösvértest-membrándefektus	Kerek erythrocyták fokozott ozmotikus fragilitással, reticulocytosis	Splenomegalia	Transzfúzió, splenectomia	
Pyropoikilocytosis [AR]	<i>SPTA1</i>	Az elliptocytosis súlyosabb variánsa: az α -spektrin nem képes dimerizálódni a β -spektrinnel	Súlyos haemolyticus anaemia, kifejezett érzékenység hőstresszorokra		Transzfúzió, splenectomia ritkán	
Cryohydrocytosis [AD]	<i>SLC4A1</i>	A stomatocytosis alacsony hőmérsékletre érzékeny ritka variánsa: 20 °C alatti hőmérséklet esetén fokozott kationpermeabilitás, ami az erythrocyták duzzadását, majd haemolysisét okozza	Enyhe haemolyticus anaemia	Splenomegalia, epekövesség, ascites, pseudohyperkalaemia, hyperbilirubinaemia. Szindrómás esetben: neurológiai defektusok	Ritkán transzfúzió	
Shwachman–Diamond-szindróma [AR]	<i>SBDS, EFL1, DNAJC21</i>	Abnormális riboszóma-biogenezis	Enyhe neutropenia, dysgranulopoiesis, dysmegakaryopoiesis, dyserythropoiesis, a csontvelőben hipocellularitás	Exokrin pancreasdeficientia, metaphysealis dysplasia, kognitív károsodás, malnutritív szindróma, cardiomyopathia, a haj, a bőr és a fogak abnormalitásai	G-CSF, HSCT	MDS, AML
Thalassaemia [AR]	<i>HBA1, HBA2, HBB</i> globingének	A globinszintézis zavara	Ineffektív haemopoiesis és haemolysis, extramedullaris vérképzés, a csontvelőben hyperplasticus erythropoiesis az erythroid prekurzorok egy részének apoptózisával	Csonteltérések a krónikus anaemia miatt („chipmunk face”), vastültengés	Transzfúzió, vaskelátor-terápia, HSCT	
Dyskeratosis congenita [AD, AR, XR]	<i>DKC1, TERC, TERT, NOP10, NHP2, TIN2, WRAP53, CTC1, RTEL1, ACD, PARN, NAF1, STN1</i>	Telomerdiszfunkció	Pancytopenia, aplasticus anaemia	Körömdystrophia, pigmentációs zavarok, oralis leukoplakia, tüdőfibrosis, májbetegség, vascularis abnormalitások	HSCT, androgénterápia (danazol)	MDS, AML, Hodgkin-lymphoma, fej-nyaki, nyelőcső- és anuslaphámrák, fokozott rizikó malignitásra

2. táblázat folyt.

Betegség [öröklésmenet]	Gyakran érintett gének	Patogenezis	Haemopoeticus fenotípus	Egyéb szervi manifesztációk	Terápiás lehetőségek	Malignitásra való hajlam
Vasrefrakter vashiányos anaemia (IRIDA, iron-refractory iron deficiency anemia) [AR]	<i>TMPRSS6</i>	A vasfelszívás zavara alakul ki a hepcidin lebontásának hiánya következtében; nem vagy gyengén reagál <i>per os</i> vasterápiára	Hypochrom, microcytaer anaemia, 5% alatti transzferrinszaturáció, normális vagy emelkedett hepcidinszint		Intermittáló parenteralis vasterápia, erythropoetin (az utóbbi minimális hatással bír)	
Congenitalis erythrocytosis [AD, AR]	<i>EPOR, SH2B3, PIEZO1, VHL, BPGM, SLC30A10, EGLN1, EPAS1, EPO</i>	Kontrollálatlan vörösvértest-produkció a csontvelőben	Emelkedett vörösvértesttömeg a vérben (az életkor és a testtömeg alapján a predikciós érték $\geq 125\%$ -a)		Vénasectio, kis dózisu aszpirin, hatásos lehet a ruxolitinib Jak-gátló vagy a belzutifan HIF2a-inhibitor kismolekula adása	
Piruvát-kináz-defektus [AR]	<i>PKLR</i>	A glikolitikus útvonal enzimdefektusa, károsodik a foszfoenol-piruvát piruváttá alakulása, így csökken a sejt ATP-termelése	Haemolyticus anaemia	Intrauterin fejlődési visszamaradás, epekövesség	Transzfúzió, kelátorterápia, splenectomia cholecystectomiával, piruvát-kináz-aktivátor mitapivát	

ABC7 = ATP binding cassette subfamily B member 7; ACD = ACD shelterin complex subunit and telomerase recruitment factor; ACTB = actin beta; AD = autoszomális domináns öröklődés; ADD2 = adducin 2; ALAS2 = 5'-aminolevulinat synthase 2; AML = akut myeloid leukaemia; ANK1 = ankyrin 1; AR = autoszomális recesszív öröklődés; BPGM = bisphosphoglycerate mutase; CDAN1 = codanin 1; CDIN1 = CDAN1 interacting nuclease 1; CTC1 = CST telomere replication complex component 1; DKC1 = dyskerin pseudouridine synthase 1; DMTN = dematin actin binding protein; EFL1 = elongation factor like GTPase 1; EGLN1 = egl-9 family hypoxia inducible factor 1; EPAS1 = endothelial PAS domain protein 1; EPB41 = erythrocyte membrane protein band 4.1; EPB42 = erythrocyte membrane protein band 4.2; EPO = erythropoetin; EPOR = erythropoetinreceptor; FANC = FA complementation group; GAPDH = glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; GATA1 = GATA binding protein 1; G-CSF = granulocytakolónia-stimuláló faktor; GLRX5 = glutaredoxin 5; GYPA = glycophorin A; GYPB = glycophorin B; GYPC = glycophorin C; GYPD = glycophorin D; HBA1 = hemoglobin subunit alpha 1; HBA2 = hemoglobin subunit alpha 2; HBB = hemoglobin subunit beta; HEATR3 = HEAT repeat containing 3; HSCT = haemopoeticus összetültetés; HSPA9 = heat shock protein family A (Hsp70) member 9; KCNN4 = potassium calcium-activated channel subfamily; KIF23 = kinesin family member 23; KLF1 = KLF transcription factor 1; MDS = myelodysplasiás szindróma; MPP1 = MAGUK P55 scaffold protein 1; N Member 4 DNAJC21 = DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member; NAF1 = nuclear assembly factor 1 ribonucleoprotein; NDUFB11 = NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit B11; NHP2 = NHP2 ribonucleoprotein; NOP10 = NOP10 ribonucleoprotein; PARN = poly(A)-specific ribonuclease; PIEZO1 = piezo type mechanosensitive ion channel component 1; PIEZO2 = piezo type mechanosensitive ion channel component 2; PIGA = phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A; PIGT = phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class T; PKLR = piruvát-kináz L/R; PUS1 = pseudouridine synthase 1; RPS/RPL = ribosomal protein large/small subunits; RTEL1 = regulator of telomere elongation helicase 1; SBDS = SBDS ribosome maturation factor; SEC23B = SEC23 homolog B, COPII coat complex component; SF3B1 = splicing factor 3b subunit 1; SH2B3 = SH2B3 adaptor protein 3; SLC19A2 = solute carrier family 19 member 2; SLC25A38 = solute carrier family 25 member 38; SLC30A10 = solute carrier family 30 member 10; SLC4A1 = solute carrier family 4 member 1 (Diego blood group); SPTA1 = spectrin alpha, erythrocytic 1; SPTB = spectrin beta, erythrocytic; STN1 = STN1 subunit of CST complex; STOM = sztomatin; TERC = telomerase RNA component; TERT = telomerase reverse transcriptase; TINF2 = TERF1 interacting nuclear factor 2; TMOD = tropomodulin; TMPRSS6 = transmembrane serine protease 6; TNNT2 = troponin T2, cardiac type; TPM3 = tropomyosin 3; TSR2 = TSR2 ribosome maturation factor; VHL = Von Hippel-Lindau tumor suppressor; WRAP53 = WD repeat containing antisense to TP53; XD = X-hez kötött domináns öröklődés; XR = X-hez kötött recesszív öröklődés; YARS = tyrosyl-TRNA synthetase 2

A háttérben meghúzódó géneltérések molekuláris diagnosztikája

Elhúzódó cypoeniákban a kezelési stratégia optimalizálásának, a terápiás hatás várható előrejelzésének, illetve a kórjóslat és a betegség (fenotípus) pontosabb meghatározásának jelenleg elérhető legkorszerűbb eszköze az egyéni molekuláris etiológiai tényezők azonosítása. A jelen közlemény egyik célja, hogy praktikus útmutatót nyújtson hazánkban egy újonnan elérhető molekuláris

genetikai vizsgálat indikációjával és értékelésével kapcsolatban a krónikusan fennálló, benignus vagy praemalignus eredetű cypoeniával élő gyermekek esetén.

A Semmelweis Egyetem Gyermekegyógyászati Klinikája Hematológiai Munkacsoportjának kezdeményezésére együttműködés szerveződött a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetének MTA-SE Lendület (HCEMM-SE) Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoportjával egy nagy áteresztőképességű molekuláris genetikai vizsgálómódszer kidolgozására, beállí-

tására és tesztelésére a gyermekkori krónikus cytopeniák hazai diagnosztikájának fejlesztése céljából. Négy hónap alatt részletesen áttekintettük a vonatkozó szakirodalmat, és több mint 100 közlemény alapján 624 olyan gént választottunk ki, amelyek egynukleotidos variánsait, rövid insertióit/deletióit vagy nagyobb strukturális variánsait (ideértve elsősorban a kópiaszám-eltéréseket) összefüggésbe hozták már a vizsgálni kívánt betegségekkel. Esetenként egyes jelátviteli utak (például thrombopoetinreceptor-jelátvitel, hepcidin- vagy hypoxiajelút) olyan fehérjekódoló génszakaszait is listáztuk, amelyekben ez idáig nem azonosítottak az alakos elemek számbeli eltéréseivel társuló abnormalitásokat, de biológiai szerepük nem zárható ki. Metodikai szempontból a fókuszált génlista megléte miatt kézenfekvő génpanel-szekvenálás helyett mégis a exomszekvenálást választottuk, amelynek klinikai jelentősége az utóbbi években jelentősen felértékelődött [34]. Ennek két fő oka, hogy (i) az elemezni kívánt gének listája esetspecifikusan bővíthető a klinikai fenotípus alapján, valamint (ii) az exomszekvenálás is elegendő adatot, kellően nagy lefedettséget generál a csírvonalbeli eltérések megbízható azonosításához.

Az MTA–SE Lendület (HCEMM–SE) Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoportban Illumina DNA Prep with Exome 2.5 Plus Enrichment protokollal, Illumina NextSeq 2000 platformon (Illumina Inc., San Diego, CA, USA) állítottuk be az újgenerációs szekvenálásra épülő vizsgálati módszert. A nyers szekvenálási adatok feldolgozásához Illumina DRAGEN platformot használtunk, amely egy bioinformatikai célhardver és egyedi szoftver kombinációja. Csírvonalas eltérések esetében a variánskereső komplex algoritmus F-értéke (a precizitás és a szenzitivitás harmonikus középértéke) 0,9983. Az azonosított variánsok annotálását az Illumina Nirvana programjával végeztük. Az annotált genetikai eltérések szűrését, prioritizálását és a virtuális génpanelre való vonatkoztatást R fejlesztői környezetben valósítottuk meg.

A nagy áteresztőképességű molekuláris genetikai vizsgálat indikációs körei gyermekkori krónikus cytopeniákban

Nincs egyértelmű nemzetközi konszenzusajánlás arra vonatkozólag, hogy mely krónikus cytopeniás gyermekekben szükséges átfogó, nagy áteresztőképességű, csírvonalbeli genetikai eltéréseket kimutató vizsgálatot végezni. Ezzel együtt a molekuláris medicina technikai lehetőségeinek fejlődésével a jövőben inkább azt a kérdést érdemes megválaszolni, hogy mikor (a kivizsgálás mely pontján) érdemes részletes genetikai vizsgálatot kezdeményezni ebben a betegpopulációban, nem pedig azt, hogy szükség van-e rá. Az alábbiakban a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat konszenzusajánlását közöljük a vizsgálat indikációs köreivel kapcsolatban (4. táblázat).

Neutropeniákban az Európai Hematológiai Társaság és a 27 európai országon kívül közel-keleti, illetve amerikai partnereket is tömörítő, krónikus neutropenia fókuszú konzorcium (Cooperation in Science and Technology European Network for the Innovative Diagnosis and Treatment of Chronic Neutropenias; EuNet-INNOCHRON COST) közös állásfoglalására hagyatkozhatunk [4]. Ebben a betegcsoportban a genetikai vizsgálat nemcsak annak alátámasztását eredményezheti, hogy a neutropenia nem autoimmun és nem szekunder (például táplálkozási hiányállapot, hormonrendszeri eltérés, szisztémás autoimmun betegség) eredetű, hanem a konkrét genetikai etiológia azonosításával a késői komplikációk (például myelodysplasiás szindróma vagy akut myeloid leukaemia) kockázatáról is információt nyerünk, ezzel együtt pedig a család klinikai genetikai konzultációja is megtörténhet. A születéstől kezdődően visszatérő, súlyos infekciók vagy congenitalis neutropenia gyanúját keltő fizikális és klinikai jelek (4. táblázat) részletes genetikai vizsgálat elvégzését indokolják. Gyakori klinikai szituáció, hogy a kisdedkori idiopathiás benignus neutropeniának gondolt folyamatban lázas fertőzés esetén rendre elmarad a benignus neutropeniát igazoló abszolút neutrophilszám-emelkedés, és emiatt merül fel a krónikus neutropenia egyéb, többnyire genetikai vagy autoimmun eredetű oka. Ezekben az esetekben rendszerint csontvelői mintavétel történik, amely döntőrészt nem igazol mögöttes csontvelői betegséget (például myelodysplasiás szindróma). Javaslatunk szerint a következő diagnosztikus lépés a nagy áteresztőképességű génavizsgálat kell hogy legyen.

Gyermekkori krónikus anaemiákban a hasonló mélységű géndiagnosztika metodikájának és indikációs köreinek meghatározásához a Brit Hematológiai Társaság és az Európai Hematológiai Társaság közös ajánlását vehetjük alapul [35, 36]. Nagy gyakorlati jelentőségű megállapítás, hogy az irreverzibilis beavatkozásokat megelőzően erősen megfontolandó a nagy áteresztőképességű molekuláris vizsgálat elvégzése (4. táblázat). Refrakter hereditaer haemolyticus anaemiában, leginkább súlyos hereditaer spherocytosisban például felmerülhet a splenectomia szükségessége. Létezik azonban olyan hereditaer haemolyticus anaemia, amelyben a beavatkozás kontraindikált: a *PIEZO1* patogén variáció okozta dehidrált hereditaer stomatocytosisban (régábbi nevén: xerocytosis) a kórosan működő mechanikus kalciumcsatornák jelentősen növelik a súlyos postsplenectomiás thrombosis előfordulását, és élethosszig tartó antikoagulálást tesznek szükségessé a beteg számára [37, 38]. A csírvonalbeli génavizsgálat a nem teljesen egyértelműen hereditaer spherocytosisnak tartott, valójában stomatocytosisos esetek azonosításával súlyos szövődményeket képes megelőzni. Hasonlóan fontos egy congenitalis anaemia konkrét genetikai okának azonosítása testvér-donoros haemopoeticus őssejtátültetés tervezésekor, hiszen a családi donor szintén érintett lehet a betegségben, amely kizárja őt a donációból, és hematológiai gondo-

3. táblázat | Példák a gyermekkori krónikus thrombocytopeniához vezető, diagnosztikus nehézséget okozó congenitalis állapotokból [25–33]

Betegség [öröklésmenet]	Gyakran érintett gének	Patogenezis	Haemopoeticus fenotípus	Egyéb szervi manifesztációk	Terápiás lehetőségek	Malignitásra való hajlam
Bernard–Soulier-szindróma [AD, AR]	<i>GPIBA</i> , <i>GPIBB</i> , <i>GP9</i>	A GPIb-IX-V vérlemezkék komplex diszfunkciója miatt károsodik a Von Willebrand-faktorhoz (VWF) való kötődés	Mérsékelt/súlyos macrothrombocytopenia, akár excesszív vérzés		Vérlemezke-transzfúzió, antifibrinolyticus terápia (például tranexámsav), rFVIIa faktorkészítmény, ritka esetekben dezmozpresszin	Nem ismert
Von Willebrand-betegség 2B altípusa [AD]	<i>VWF</i>	A VWF túlzott affinitást mutat a vérlemezkék GPIb-receptorához, emiatt az aggregációjukat váltja ki	Mérsékelt fokozott vérzés hajlam		Tranexámsav, dezmozpresszin, VWF-koncentrátum, esetenként vérlemezke-transzfúzió	Nem ismert
May–Hegglin-anomália [AD]	<i>MYH9</i>	A megakaryocytáris defektusa	Enyhe thrombocytopenia, nagy vérlemezkék	Sensorineuralis hallásvesztés, cataracta, nephritis	Ritka a súlyos vérzés, ilyenkor vérlemezke-transzfúzió	Nem ismert
Szürke vérlemezke szindróma [AR]	<i>NBEAL2</i> , <i>GATA1</i> , <i>VPS33B</i> , <i>VIPAS39</i> , <i>GFI1B</i> , <i>PLAU</i>	α -Granulum-deficit (szám/tartalom)	Mérsékelt thrombocytopenia, megnagyobbodott, halvány vérlemezkék, mucocutan haemorrhagiás diathesisek, leukopenia, szekunder myelofibrosist okozhat	Előfordulhat splenomegalia, predispozíció autoimmun betegségekre	Ritkán splenectomia	Nem ismert
Congenitalis amegakaryocytás thrombocytopenia [AR]	<i>MPL</i>	Thrombopoetin (TPO)-rezisztens megakaryopoiesis a TPO-receptor diszfunkciója miatt	Csontvelő-elégtlenség, hypomegakaryocytás thrombocytopenia, pancytopenia		Transzfúzió, haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT)	MDS, AML
Wiskott–Aldrich-szindróma [XR]	<i>WAS</i>	T- és NK-sejt-cytoskeleton-diszfunkció a WASP regulátorfehérje elégtelen működése miatt	Microthrombocytopenia	Ekzema, immundeficiencia, recurrens infekciók, autoimmun betegségek	HSCT, humán immunoglobulin, antibiotikumprofilaxis, TPO-receptoragonisták, kezdetleges génterápia	B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma, Hodgkin-lymphoma, leukaemia
Paris–Trousseau-thrombocytopenia Jacobsen-szindrómában [AD]	<i>ETSI</i> , <i>FLII</i> (11q terminális deletio miatt)	Nem pontosan ismert a thrombocyták abnormalis kölcsönhatása trombinnal	Óriás vérlemezkék, vérző diathesisek	Koponyadysmorfia, fejlődési elmaradás, többszervi abnormalitások	Vérlemezke-transzfúzió, aminokapronsav orrvérzés csillapítására, orális fogamzásgátlás erős menstruációs vérzésre, dezmozpresszin	Paris–Trousseau esetén nem ismert, Jacobsen-szindrómában a lehetséges malignitási rizikó vizsgálat tárgya
York vérlemezke szindróma [AR]	<i>STIM1</i>	A kalciumcsatornák diszfunkciója miatt a vérlemezkék delta-granulumaiban kalciumdeficientia áll fenn, ami a vérlemezkék aggregációs zavarát okozza	Izolált thrombocytopenia	Proximalis végtag-myopathia, asplenia, myosis (a Stormorkenszindrómához hasonló)		Nem ismert

3. táblázat folyt.

Betegség [öröklésmenet]	Gyakran érintett gének	Patogenezis	Haemopoeticus fenotípus	Egyéb szervi manifesztációk	Terápiás lehetőségek	Malignitásra való hajlam
Stormorken-szindróma [AD]	<i>STIM1</i> , <i>ORAI1</i>	Az endoplazmatikus reticulum kalcium-szenzorának zavara a kalciumraktárak kóros kiürülését okozza a vérlemezékben, emiatt csökken az élettartamuk	Enyhe anaemia is előfordulhat	Progresszív myopathia az alsó végtagok proximális részén, alacsony termet, asplenia, myosis, dyslexia, emelkedett kreatin-kináz-szintek	Vérzéscsillapítás (például karbazokró-m-nátrium-szulfát, tranexámsav)	Nem ismert
Glanzmann-thrombasthenia [AR]	<i>ITGA2B</i> , <i>ITGB3</i>	Az α IIb- β 3 vérlemezkekomplex károsodása miatt aggregációs zavar	Normális vérlemezkeszám és morfológia	Gyulladásos, cardiovascularis betegségek	Antifibrinolyticus szerek, vérlemezke-transzfúzió, rFVIIa (recombinant activated factor VII), HSCT	Nem ismert
Roifman-szindróma [AR]	<i>RNU4ATAC</i>	Cytoskeletalis aberráció a minor intronok 'splicing' mechanizmusának zavara miatt	B-sejt-deficiencia, megakaryocytá-abnormalitás, thrombocytopenia, kerek vérlemezkek	Szindrómás immundeficiencia, növekedési visszamaradottság, retina-dysplasia, spondyloepiphysealis dysplasia	Humán immunglobulin	Nem ismert
Sitosterolaemia [AR]	<i>ABCG5</i> , <i>ABCG8</i>	A szteroltárolás rendellenessége	Emelkedett fitoszterolszint a vérplazmában, macrothrombocytopenia, haemolyticus anaemia	Xanthomák a bőrön, inakon, xanthelasma, korai coronaria-sclerosis, arthritis, arthralgia, splenomegalia	Ezetimib	Nem ismert
ACTN1-hez kapcsolódó thrombocytopenia [AD]	<i>ACTN1</i>	Zavart szenved az aktinfilamentumok organizációja	Enyhe macrothrombocytopenia, nem fokozott vérzésrizikó		Vérlemezke-transzfúzió ritkán	Nem ismert
Thrombocytopenia radiushiánnal (TAR, thrombocytopenia absent radius) [AR]	<i>RBM8A</i>	Elégtelen megakaryopoesis vélhetően a TPO-ra adott elégtelen válasz, szignalizációs zavar miatt	Általában súlyos thrombocytopenia, amely társulhat anaemiával, fokozott vérzéssel	Az orsócsont hiánya, cardiovascularis és gastrointestinális malformációk	Vérlemezke-transzfúzió, HSCT	AML, akut lymphoblastos leukaemia (ALL)
Radioulnaris synostosis amegakaryocytás thrombocytopeniával (RUSAT) [AD]	<i>MECOM</i> (<i>MDS1-EVII</i> komplex lókuszt)	A mutáns cinkujj-transzkripció faktor felelős a fejlődési, onkogenetikai és haemopoeticus összejt megújulási zavarokért	Csontvelő-elégtelenség, B-lymphocytopenia, thrombocytopenia, pancytopeniába progresszióval	Hallásvesztés, szívelégtelenség, nephropathia, radioulnaris synostosis, kézabnormalitások	Vérlemezke-transzfúzió, HSCT	MDS
Takenouchi-Kosaki-szindróma macrothrombocytopeniával [AD]	<i>CDC42</i>	A sejtciklus regulációjának és az aktin-cytoskeletonnak a károsodása	Macrothrombocytopenia, alacsony α -granulum- és emelkedett vakuólumszám a vérlemezkekben	Fejldési elmaradás, arcdysmorphia, hallásvesztés, hypothyreosis, immundeficiencia	Vérlemezke-transzfúzió	Nem ismert

3. táblázat folyt.

Betegség [öröklésmenet]	Gyakran érintett gének	Patogenezis	Haemopoeticus fenotípus	Egyéb szervi manifesztációk	Terápiás lehetőségek	Malignitásra való hajlam
Gaucher-kór [AR]	<i>GBA1</i>	A glükocerebrozidáz lizoszomális enzim hiánya miatt glükozil-ceramid akkumulálódik a makrofágokban	Thrombocytopenia, többvonalas cytopenia is előfordulhat	Osteolyticus laesiók, hepatosplenomegalia	Intravénás enzimhelyettesítő terápia, <i>per os</i> glükozil-ceramidbioszintézis-inhibitor (miglusztat, eliglusztat)	Nem ismert
A glikogéntárolási betegség IB típusa (GSD1B, glycogen storage disease type 1B) [AR]	<i>SLC37A4</i>	Abnormális glükózmetabolizmus és glikogénszintézis	Neutropenia is előfordulhat, granulocytadiszfunkció	Hepatomegalia, gyulladásos bélbetegség, éhgyomri hypoglykaemia, laktacidózis	G-CSF neutropenia esetén	Nem ismert
Chédiak-Higashi-szindróma [AR]	<i>LYST</i>	Lizoszóma-károsodás	Vérző diathesisek, kevesebb dens granulum a vérlemezékben	A haj és a szemek hipopigmentációja, gyakori fertőzések, perifériás neuropathia	HSCT, vérlemezke-transzfúzió	Bőrrák, Hodgkin-lymphoma
Heřmanský-Pudlák-szindróma [AR]	<i>AP3B1</i>	Lizoszóma-abnormalitás	Neutropenia is megjelenhet, vérző diathesisek, kevesebb dens granulum a vérlemezékben	Oculocutan albinismus, horizontális nystagmus, retrognathia, mongolredő, tüdőfibrosis	Vérlemezke-transzfúzió, dezmozopresszin, rFVIIa faktorkészítmény, G-CSF neutropenia esetén	Basalioma, laphámrák
DIAPH1-hez kapcsolódó thrombocytopenia [AD]	<i>DIAPH1</i>	A megakaryocyták és a vérlemezék cytoskeleton-formálásának zavara	Macrothrombocytopenia, neutropenia	Hallásvesztés	Eltrombopág	Nem ismert
Autoimmun lymphoproliferatív szindróma (ALPS) [AD]	<i>FAS, FASLG, CASP10</i>	Sérül az extrinszik apoptotikus útvonal és következményesen az aktivált lymphocyták negatív szelekciója	Leginkább thrombocytopenia, de anaemia és neutropenia is előfordulhat	Splenomegalia, többszervi tünetek előfordulhatnak	Immunszuppresszió, HSCT	Hodgkin- és non-Hodgkin-lymphoma, leukaemiák, szolid tumorok

ABCG5 = ATP binding cassette subfamily G member 5; ABCG8 = ATP binding cassette subfamily G member 8; ACTN1 = actinin alpha 1; AD = autoszomális domináns öröklődés; AML = akut myeloid leukaemia; AP3B1 = adaptor related protein complex 3 subunit beta 1; AR = autoszomális recesszív öröklődés; CDC42 = cell division cycle 42; DIAPH1 = diaphanous related formin 1; ETS1 = ETS proto-oncogene 1, transcription factor; FLI1 = Fli-1 proto-oncogene, ETS transcription factor; GATA1 = GATA binding protein 1; GBA1 = glucosylceramidase beta 1; G-CSF = granulocytakolónia-stimuláló faktor; GF11B = growth factor independent 1B transcriptional repressor; GP1BA = glycoprotein 1b platelet subunit alpha; GP1BB = glycoprotein 1b platelet subunit beta; GP9 = glycoprotein IX platelet; GSD1B = glycogen storage disease type 1B; HSCT = haemopoeticus őssejtátültetés; ITGA2B = integrin subunit alpha 2b; ITGB3 = integrin subunit beta 3; LYST = lysosomal trafficking regulator; MDS = myelodysplasiás szindróma; MECOM = MDS1 and EVI1 complex locus; MPL = MPL proto-oncogene, thrombopoietinreceptor; MYH9 = myosin heavy chain 9; NBEAL2 = neurobeachin like 2; ORAI1 = ORAI calcium release-activated calcium modulator 1; PLAU = plazminogénaktivátor, urokináz; RBM8A = RNA binding motif protein 8A; rFVIIa = recombinant activated factor VII; RNU4ATAC = RNA, U4atac small nuclear; RUSAT = radioulnar synostosis with megakaryocytic thrombocytopenia; SLC37A4 = solute carrier family 37 member 4; STIM1 = stromal interaction molecule 1; VIPAS39 = VPS33B interacting protein, apical-basolateral polarity regulator, Spe-39 homolog; VPS33B = VPS33B late endosome and lysosome associated; VWF = Von Willebrand-faktor; WAS = WASP actin nucleation promoting factor; XR = X-hez kötött recesszív öröklődés

zásba vételét indokolhatja. A nagy áteresztőképességű genetikai vizsgálatot mindenképpen meg kell, hogy előzze a hagyományos laboratóriumi hematológiai kivizsgálás (a teljes vérképen és a reticulocytaszámon túl vasház-tartás- és haemolysismarkerek, a rendelkezésre álló enzimaktivitás-mérések, ektacitometria, speciális áramlási citometriás eljárások), de kérdés, hogy ha ezzel nem

jutunk diagnózishoz, akkor a csontvelői mintavétel vagy a genetikai teszt-e a következő lépés. Nonimmun haemolyticus anaemiákban például megtartott csontvelői rezervkapacitás (az anaemia mértékével arányosan emelkedett reticulocytaszám) mellett inkább a genetikai vizsgálat segíthet a kórisme azonosításában, mint a csontvelői minta patomorfológiai értékelése. Súlyos ineffektív

4. táblázat | Az átfogó molekuláris genetikai vizsgálat indikációi gyermekkori cytopeniákban

Elhúzódó (>6 hónap) neutropeniás beteg, akiben:
<ul style="list-style-type: none"> – Szekunder neutropenia (például autoimmun eredetű) kizárásra került, és több fertőzéses epizód során sem mobilizál neutrophil sejteket a perifériára (azaz elmarad a neutrophil granulocyták számának emelkedése fertőzésben); VAGY – A csontvelő-biopszia nem hozott definitív diagnózist, viszont a neutropenia szignifikáns (abszolút neutrophilszám <0,5 G/l).
Izolált elhúzódó (>6 hónap) neutropenia, klinikai gyanújelekkel:
<ul style="list-style-type: none"> – Szájnyálkahártya-fekélyek – Gingiva-hyperplasia, fogszuvasodás – Abscessusok, cellulitisek – Skeletalis eltérések (Shwachman–Diamond-szindróma) – Hepatosplenomegalia (tárolási betegségek, például a glikogén-tárolási betegség 1B altípusa, Gaucher-kór) – Cardialis, urogenitalis eltérések – Abnormális bőrpigmentáció – A neutropenia időbeli periodicitást mutat – Perzisztens ekzema (Wiskott–Aldrich-szindróma)
Nonimmun haemolyticus anaemia:
<ul style="list-style-type: none"> – Spherocytosis gyanúja áll fenn, de: <ul style="list-style-type: none"> • azt nem igazolta az elvégzett EMA (eozin-5'-maleimid)-teszt, és gyakran van jelentős haemolysis, illetve transzfúziós igény; VAGY • a bilirubinaemia foka nem arányos az anaemia mértékével, és kifejezett reticulocytosis áll fenn. – Az elérhető laboratóriumi vizsgálatok (például EMA [eozin-5'-maleimid]-teszt, G6PDH/PK [glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz/piruvát-kináz] aktivitás, ozmotikus fragilitás mérése, áramlási citometria) nem visznek előre a diagnózisban, de a beteg transzfúziófüggő. – A beteg tervezett splenectomia előtt áll (például hereditaer xerocytosisban kontraindikált, ezért hereditaer spherocytosistól való elkülönítése szükséges).
IRIDA (vasrefrakter vashiányos anaemia):
<ul style="list-style-type: none"> – Azon vashiányos anaemiások, akik intakt bélmucosa mellett adott masszív orális vaspótlásra sem mutatnak növekedést a vasraktárakban.
Súlyos ineffektív erythropoesis/dyserythropoesis, csontvelő-elégtelenség:
<ul style="list-style-type: none"> – Elhúzódó hypoplasticus (reticulocytaszám alacsony) anaemiások, akikben a csontvelő-biopszia nem vezet definitív diagnózishoz (például Fanconi-anaemia, Diamond–Blackfan-anaemia, congenitalis dyserythropoeticus anaemia, congenitalis sideroblastos anaemia); VAGY – Azon krónikus anaemiások, akiknél a csontvelői mintavétel alapján súlyos aplasticus anaemia szövettani diagnózisa kerül leírásra (egy részük valójában maszkoltan örökletes csontvelő-elégtelenségi szindróma); VAGY – Normális/emelkedett erythropoetin-szinttel rendelkező krónikus (főleg micro/macrocycytaer) anaemiások, akikben más vizsgálati módszer – beleértve a hemoglobin-elektroforézist és a csontvelő-vizsgálatot – nem vezet diagnózishoz (például a thalassaemiások egy része).

Myeloid malignitás:
<ul style="list-style-type: none"> – Újnan diagnosztizált myelodysplasiás szindróma, akut myeloid vagy juvenilis myelomonocycytaer leukaemia vagy krónikus myeloid leukaemia.
Congenitalis erythrocytosis
Örökletes krónikus (>6 hónap), szignifikáns (<60–70 G/l-es vérlemezkyszám) thrombocytopenia gyanúja:
<ul style="list-style-type: none"> – Halmozott minor anomáliák (például „café-au-lait” foltok, lefelé ívelő szemzug, hypertelorismus) és társuló major anomáliák (alacsony növés, sensoneuronális halláskárosodás, immundisz-funkció, veseérintettség); VAGY – Thrombocytopeniákra vagy más csontvelői betegségekre (például leukaemia) vonatkozó családi halmozódás; VAGY – Időben jelentősen elkülönülve (például több hónapnyi, évnyi különbséggel) mért rendre alacsony thrombocytaszámok; VAGY – Visszatérően macro- vagy microthrombocytopenia áll fenn.
Refrakter krónikus immunthrombocytopenia:
<ul style="list-style-type: none"> – ≥3. vonalbeli immunthrombocytopenia-ellenes terápia sikertelensége vagy folyamatos gyógyszerfüggőség, ÉS – tartósan 20–30 G/l alatti thrombocytaszámok esetén.

erythropoesis, dyserythropoesis, csontvelő-elégtelenségi szindróma gyanúja esetén a csontvelői mintavétellel párhuzamosan javasolt a csírvonalbeli génvizsgálat elindítása, hiszen a prognózist és a terápiát jelentősen befolyásoló variánsokat azonosíthatunk.

2020 óta Magyarországon társadalombiztosítási finanszírozás keretében minden, myeloid malignitással (elsősorban akut myeloid leukaemia, myelodysplasiás szindróma, juvenilis myelomonocycytaer leukaemia vagy ritkábban krónikus myeloid leukaemia) diagnosztizált gyermekben megtörténik a szomatikus kóroki variánsok azonosítása DNS-alapú génpanel-szekvenálás (ún. „myeloid újgenerációs szekvenálási panel”) keretében. A vizsgálat eredményei révén számos esetben alkalmaztunk célzott molekuláris inhibitor vagy változtattuk meg alapjaiban a terápiás stratégiát, de a malignitáspre-diszpozíciót jelentő csontvelő-elégtelenségi szindrómák túlnyomó többsége továbbra is rejtve maradt előttünk, hiszen számos nagy méretű gén (például a Fanconi-anaemiát okozó FANC komplementációs család génjei) párhuzamos vizsgálata nem lenne költséghatékony génpanel-szekvenálással. Ebből a megfontolásból, a gyermekkori myeloid malignitások korlátozott számára való tekintettel, javasoljuk ebben a betegcsoportban a malignitás diagnózisának felállítását követően rövid időn belül a csírvonalbeli nagy áteresztőképességű génvizsgálatot is, optimálisan hajhagymából, hogy elkerüljük a minta potenciálisan daganatos transzformált sejtekkel való kontaminációját (ez perifériás vérnél és szájnyálkahártyakenetnél előfordulhatna). A szomatikus mutációkon felül azonosított csírvonalbeli eltérések igen jelentősen befolyásolják az ebben a betegcsoportban gyakran szükségessé váló haemopoeticus őssejtátültetés kivitelezését.

nek módját, ideértve a kondicionáló regimen összetételét, a donorválasztást, a graftmanipulációt és a szupportív terápiás törekvéseket is [39–43]. Gyakorlati megfontolásból az itt felsorolt, vérszegénységhez vezető betegcsoportokon felül congenitalis erythrocytosisban (polycythaemia) is a jelen közleményben bemutatott módszert javasoljuk diagnosztikus lépésnek a várható, igen korlátozott esetszámra és a genetikai vizsgálattal lefedni szükséges gének nagy számára való tekintettel (virtuális génpanelünket ennek megfelelően congenitalis erythrocytosis iránydiagnózisra is optimalizáltuk).

Klinikai szempontból a gyermekkori krónikus thrombocytopeniák kiterjesztett genetikai vizsgálata leginkább a gyakoriságánál fogva előnyben részesített krónikus immunthrombocytopenia diagnózis revidálásában segíthet egy örökletes thrombocytopenia azonosításával [44]. Noha a neutropeniák és anaemiák tárgykörében korábban ismertetett ajánlásokhoz hasonló összeállítás a thrombocytopeniák területén ez idáig nem jelent meg, az újgenerációs szekvenálási modalitások alkalmazásának előnye ebben a betegcsoportban is számos bizonyítékkal rendelkezik [45–47]. Javasoljuk a nagy áteresztőképességű genetikai vizsgálatot azokban a krónikus immunthrombocytopeniának tartott esetekben, amelyekben (i) a harmadvonalbeli immunthrombocytopenia-ellenes kezeléssel (a legtöbbször ez thrombopoetin-agonista készítményt jelent) sem sikerül kielégítő mértékű és időtartamú thrombocytaszám-emelkedést elérni, vagy (ii) 5 éves életkor előtt splenectomia tervezett. Ezenfelül korai genetikai szűrést érdemelnek a szindrómás thrombocytopenia gyanúját keltő betegek, különös tekintettel a következő tényezők fennálltára: „café-au-lait” foltok, egyéb szervi deficit, növekedési elmaradás, a thrombocytopenia vagy hematológiai malignitások családi halmozódása, immundeficiencia, autoimmunitás (4. táblázat).

A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat célul tűzte ki, hogy tudományos együttműködés keretében a genetikai eredetű krónikus cytopeniás gyermekek mintáit etikai engedély birtokában, tájékozott beleegyezés esetén saját biobankjába (SCOPEDIS Biobank, Sample Collection of Pediatric Diseases Biobank) gyűjtse. Ettől a kezdeményezéstől egy Európa-szerte is kompetitív részletességű benignus/praealignus eredetű cytopenia-biobank létrehozását várjuk.

Első tapasztalataink a szekvenálási eredmények klinikai hasznosíthatóságával

2024 első félévében kiválasztottunk 30 (medián életkor: 7,5 év), az előző alfejezetben tárgyalt indikációs kritériumoknak megfelelő beteget a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának Hematológiai Munkacsoportja által gondozott krónikus cytopeniás gyermekek közül. A betegek perifériás vérből kivont DNS-mintákon exomszekvenálást végeztünk az ismertetett metodikának megfelelően. Átlagosan 60 624 649 egyedi szekvenciát (read-et) állítottunk elő a vizsgált mintákból.

A megcélzott kódoló régióknak átlagosan a 97%-ában értünk el 20-szoros lefedettséget. A szekvenálás során a teljes exomba tartozó genomterületeknek átlagosan a 98,4%-ában sikerült megállapítani az adott pozíció genotípusát.

A szekvenálási adatokat a 624 génes virtuális génpanelünknek megfelelően kiértékelve a 30 betegben 178 olyan géneltérést azonosítottunk, amelyek az egészséges populációban ritkán (<1%) fordulnak elő, és hatással lehetnek a kódolt fehérje szerkezetére és funkciójára. Kóroki szempontból az azonosított eltérések 12,9%-a patogén vagy valószínűleg patogén, 73,6%-a ismeretlen klinikai jelentőségű variáns (VUS – variant of unknown significance), 13,5%-a pedig valószínűleg benignus vagy benignus jellegű volt a Franklin by Genoox adatbázis variánsklasszifikációja alapján. Az aktuális klinikai genetikai irányelveknek megfelelően értékeltük a találatokat. Recesszív betegségek esetén a VUS-ok lehetséges kóroki szerepét is szem előtt tartottuk (i) populációgenetikailag igen ritka VUS esetén, vagy (ii) ha a családvizsgálat alapján két variáns (akár két VUS) transz-helyzetben volt, és a funkcionális adatok nem cáfolták a VUS szerepét a feltételezett betegség patomechanizmusában [35, 36].

A bevont betegek 80%-ában volt feltételezett konkrét diagnózis korábbi részletes laboratóriumi hematológiai kivizsgálásra alapozva, ideértve a speciális áramlási citometriás vizsgálatokat, funkcionális tesztek, külföldi laboratóriumokban történő enzimaktivitás-méréseket. Benignus neutropeniát 5 esetben, a vörösvértesteket érintő membranopathiát vagy enzimopathiát, illetve haemoglobinopathiát 13 esetben, krónikus immunthrombocytopeniát 6 esetben feltételeztünk. A genetikai vizsgálat alapján hozott diagnózis az eredetileg feltételezett kórismét 5/30 esetben megerősítette, 14/30 esetben revidálta és/vagy alternatív diagnózist igazolt, és 9/30 esetben nem azonosított a fenotípussal összefüggő kóroki variánst. További 2, krónikus immunthrombocytopeniás betegben az alapbetegség diagnózisának megtartása mellett a betegségre való hajlamot magyarázó eltéréseket azonosítottunk az immunrendszer működését szabályozó génekben. Egyértelmű kóroki variánst összességében 14/30 esetben igazoltunk a nagy áteresztőképességű genetikai szűréssel, és további 7/30 betegben a további ellátást és kivizsgálást érdemben módosító, a fenotípust részben magyarázó eltérésre derült fény. A további terápiát döntő mértékben módosító új információt nagy arányban, 13/30 beteg esetében (43%) szolgáltatott az analízis.

Következtetés

A gyermekkori krónikus cytopenia mögött számos, egyenként ritka, örökletes kórkép állhat, amelyekben a diagnózis alapja a genetikai vizsgálat. Az elmúlt évtizedben nemzetközi szakmai konszenzus alakult ki azzal kapcsolatban, hogy a több száz gén analízisét lefedő, újgenerációs szekvenálás alapú diagnosztika költséghatékony

módszer krónikus cytopeniákban, és a hematológiai kivizsgálásnak lehetőség szerint korai eleme kell hogy legyen. Számos esetben nem hozható meg a megfelelő terápiás döntés a genetikai eredet ismerete nélkül. A modern genetikai kivizsgálás szervezett hazai formájának kidolgozása és elindítása 2024 első félévében történt meg a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat és a Semmelweis Egyetem együttműködésében. Célunk, hogy ez a korszerű diagnosztikai program országos szinten, a nemzeti egészségügyi ellátás keretében folytatódhassék. A közleményben részletesen ismertetett kritériumrendszerek alapján, a modern szakmai szempontok szem előtt tartásával szelektálva, hozzávetőleg 40 és 60 közé tehető azon krónikus cytopeniás gyermekek száma évente, akiknél a molekuláris genetikai vizsgálat elvégzése szükséges. Ezzel kapcsolatban fontos kiemelni, hogy a társadalombiztosítási finanszírozás terhei várhatóan messze alulmúlják azt az anyagi és erőforrásigényt (például ismételt csontvelővizsgálatok, transzfúziók, költséges laboratóriumi és eszközös vizsgálatok), amely ebben a betegcsoportban egy fel nem ismert hereditaer cytopenia ellátásával jár.

Anyagi támogatás: NKFIH PD-145889 (Szekvenálás alapú rizikóstratifikáció és a terápiaefrakteritás előrejelzése gyermekkori hematológiai kórképekben; vezető kutató: dr. Egyed Bálint); NKFIH K21-137948 (Genetikai klasszifikáció és precíziós kezelés tervezés diffúz nagy B-sejtes lymphomában; vezető kutató: dr. Bődör Csaba); NKFIH FK20-134253 (Klonális evolúció és terápiás rezisztencia gyermekkori akut limfoblasztos leukémiában; vezető kutató: dr. Alpár Donát); EU Horizon Program H2020-739593; MTA Bolyai Program BO/125/22 (Evolúciós útvonalak és terápiás rezisztencia mechanizmusok feltárása gyermekkori akut limfoblasztos leukémiában korszerű genomikai és transzkriptomikai módszerekkel; vezető kutató: dr. Alpár Donát); Elixir Hungary.

Szerzői munkamegosztás: E. B., A. B., Be. A. és P. B. részletesen áttanulmányozta a téma szakirodalmát, összegyűjtötte a nagy áteresztőképességű genetikai vizsgálatra javasolható betegségeket és az ezekben már leírt génelteréseket. Á. K., Z. E., H. L. L., Be. A., P. B., B. Cs., A. D. beállította és tesztelte a laboratóriumi vizsgálatot. E. B., K. Á. F., E. D. J., M. J., Bé. A., K. K., G. V., Kr. G., Cs. K., O. G., Sz. I., K. Cs. és Ko. G. kidolgozta a nagy áteresztőképességű génvizsgálat indikációs köreit. E. B., E. D. J., M. J., Bé. A., T. E. és Ko. G. tudományos kutatási program keretében betegeket vont be és mintákat gyűjtött az első mérésekhez. E. B., Á. K., Z. E., H. L. L., A. B., Be. A., P. B., K. Á. F., E. D. J., M. J., Bé. A., B. Cs., A. D. és Ko. G. vett részt az első genetikai mérések kiértékelésében és az eredmények interpretálásában. E. B., B. Cs., A. D. és Ko. G. dolgozta ki a teljes koncepciót és vezette a tudományos vizsgálatot. E. B. és

Ko. G. kezdeményezte a vizsgálati módszer rutindiagnosztikába építését. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Etikai engedély

A publikációban közölt, humán minták felhasználásával végzett vizsgálatokat a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ Klinikai Kutatások Főosztálya engedélyezte „Krónikus és rezisztens cytopeniák hátterének feltérképezése és a terápiaefrakteritás előterjesztésére alkalmas genetikai markerek azonosítása” címen (OGYÉI/64166-7/2023).

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti a vizsgálatba elsőként bevont betegek ellátásában részt vevő, a mintagyűjtésben jelentős segítséget nyújtó *Albertné Kurdi Krisztina* szakasszisztent.

Irodalom

- [1] Alpert N, Rapp JL, Mascarenhas J, et al. Prevalence of cytopenia in the general population – a national health and nutrition examination survey analysis. *Front Oncol.* 2020; 10: 579075.
- [2] Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 486–492.
- [3] Skokowa J, Welte K. Defective G-CSFR Signaling pathways in congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013; 27: 75–88.
- [4] Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, et al. The European guidelines on diagnosis and management of neutropenia in adults and children: a consensus between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST action. *Hemisphere* 2023; 7: e872. Erratum: *Hemisphere* 2023; 7(5): e897.
- [5] World Health Organization. Anaemia in women and children. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children [accessed: June 2, 2024].
- [6] Ferrari M, Mistura L, Patterson E, et al. Evaluation of iron status in European adolescents through biochemical iron indicators: the HELENA Study. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 340–349.
- [7] Gallagher PG. Anemia in the pediatric patient. *Blood* 2022; 140: 571–593.
- [8] Agarwal AM, Nussenzweig RH, Reading NS, et al. Clinical utility of next-generation sequencing in the diagnosis of hereditary haemolytic anaemias. *Br J Haematol.* 2016; 174: 806–814.
- [9] Roy NB, Babbs C. The pathogenesis, diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anaemia type I. *Br J Haematol.* 2019; 185: 436–449.
- [10] Shefer Averbuch N, Steinberg-Shemer O, Dgany O, et al. Targeted next generation sequencing for the diagnosis of patients with rare congenital anemias. *Eur J Haematol.* 2018; 101: 297–304.
- [11] Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood* 2019; 133: 59–69.
- [12] Marconi C, Pecci A, Palombo F, et al. Exome sequencing in 116 patients with inherited thrombocytopenia that remained of unknown origin after systematic phenotype-driven diagnostic workup. *Haematologica* 2022; 108: 1909–1919.

- [13] Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica* 2020; 105: 2004–2019.
- [14] Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, et al. Childhood cancer predisposition syndromes. A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 1017–1037.
- [15] Skokowa J, Dale DC, Touw IP, et al. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17032.
- [16] Rudelius M, Weinberg OK, Niemeyer CM, et al. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia. *Virchows Arch.* 2023; 482: 113–130.
- [17] Erlacher M, Strahm B. Missing cells: pathophysiology, diagnosis, and management of (pan)cytopenia in childhood. *Front Pediatr.* 2015; 3: 64.
- [18] Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol.* 2002; 39: 82–88.
- [19] Furutani E, Newburger PE, Shimamura A. Neutropenia in the age of genetic testing: advances and challenges. *Am J Hematol.* 2019; 94: 384–393.
- [20] Mallik N, Das R, Malhotra P, et al. Congenital erythrocytosis. *Eur J Haematol.* 2021; 107: 29–37.
- [21] Wills J, Horenstein M, Kim A, et al. Mitapivat: a quinolone sulfonamide to manage hemolytic anemia in adults with pyruvate kinase deficiency. *Am J Ther.* 2023; 30: e433–e438.
- [22] McMullin MF. Genetic background of congenital erythrocytosis. *Genes (Basel)* 2021; 12: 1151.
- [23] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124: 2804–2811.
- [24] Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Congenital dyserythropoietic anemias. *Blood* 2020; 136: 1274–1283.
- [25] James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021; 5: 280–300.
- [26] Botero JP, Lee K, Branchford BR, et al. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. *Haematologica* 2020; 105: 888–894.
- [27] Heremans J, Garcia-Perez JE, Turro E, et al. Abnormal differentiation of B cells and megakaryocytes in patients with Roifman syndrome. *J Allergy Clin Immunology* 2018; 142: 630–646.
- [28] Bottega R, Marconi C, Faleschini M, et al. ACTN1-related thrombocytopenia: identification of novel families for phenotypic characterization. *Blood* 2015; 125: 869–872.
- [29] Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 441.
- [30] Germeshausen M, Ancliff P, Estrada J, et al. MECOM-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018; 2: 586–596.
- [31] Uehara T, Suzuki H, Okamoto N, et al. Pathogenetic basis of Takenouchi–Kosaki syndrome. Electron microscopy study using platelets in patients and functional studies in a *Caenorhabditis elegans* model. *Sci Rep.* 2019; 9: 4418.
- [32] Sun W, Hu J, Li M, et al. Stormorken syndrome caused by *STIM1* mutation: a case report and literature review. *Medicine Int.* 2022; 2: 29. Erratum: *Med Int (Lond)* 2023; 3(6): 62.
- [33] Molnár E, Kovács G, Varga L, et al. Non-malignant, non-infectious lymphoproliferation: challenges in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome [Nem malignus, nem infektosus lymphoproliferatio: kihívások az autoimmun lymphoproliferatív szindróma diagnosztikájában és kezelésében.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 123–131. [Hungarian]
- [34] Menyhárt O, Gyórfy B, Szabó A. Diagnosis of genetic disorders in childhood with next-generation sequencing. [Gyermekkori genetikai rendellenességek diagnosztikája újgenerációs szekvenálással.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 2027–2040. [Hungarian]
- [35] Roy NB, Da Costa L, Russo R, et al. The use of next-generation sequencing in the diagnosis of rare inherited anaemias: a Joint BSH/EHA Good Practice Paper. *Br J Haematol.* 2022; 198: 459–477.
- [36] Roy NB, Da Costa L, Russo R, et al. The use of next-generation sequencing in the diagnosis of rare inherited anaemias: a Joint BSH/EHA Good Practice Paper. *Hemasphere* 2022; 6: e739.
- [37] Picard V, Guitton C, Thuret I, et al. Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica* 2019; 104: 1554–1564.
- [38] Andolfo I, Russo R, Rosato B, et al. Genotype-phenotype correlation and risk stratification in a cohort of 123 hereditary stomatocytosis patients. *Am J Hematol.* 2018; 93: 1509–1517.
- [39] Attardi E, Tiberi L, Mattiuz G, et al. Prospective genetic germline evaluation in a consecutive group of adult patients aged patients aged <60 years with myelodysplastic syndromes. *Hemasphere* 2024; 8: e112.
- [40] Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016; 127: 1387–1397.
- [41] Locatelli F, Strahm B. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood? *Blood* 2018; 131: 1406–1414.
- [42] Erlacher M, Andresen F, Sukova M, et al. Spontaneous remission and loss of monosomy 7: a window of opportunity for young children with SAMD9L syndrome. *Haematologica* 2024; 109: 422–430.
- [43] Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, et al. Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2022; 140: 2228–2247.
- [44] Giczi D, Hon-Balla B, Kerényi AJ, et al. Differential diagnosis of childhood chronic thrombocytopenia. [Gyermekkori krónikus thrombocytopenia differenciáldiagnosztikája.] *Gyermekgyógyászat* 2022; 73: 14–20. [Hungarian]
- [45] Johnson B, Doak R, Allsup D, et al. A comprehensive targeted next-generation sequencing panel for genetic diagnosis of patients with suspected inherited thrombocytopenia. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018; 2: 640–652.
- [46] Johnson B, Lowe GC, Futterer J, et al. Whole exome sequencing identifies genetic variants in inherited thrombocytopenia with secondary qualitative function defects. *Haematologica* 2016; 101: 1170–1179.
- [47] Perez Botero JP, Di Paola J. Diagnostic approach to the patient with a suspected inherited platelet disorder: who and how to test. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 2127–2136.

(Egyed Bálint dr.,
Budapest, Tűzoltó utca 7–9., 1094
e-mail: egyed.balint@semmelweis.hu)