

# Sindrom Aicardi-Goutieres i interferonopatije

---

Podgorski, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:148391>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lorena Podgorski**

# **Sindrom Aicardi-Goutières i interferonopatije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neuropedijatriju Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb pod vodstvom mentorice prof. dr. sc. Nine Barišić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ADAR1 – RNA-specifična adenzin deaminaza, prema *engl. adenosine deaminases acting on RNA*

AIM2 – interferon-inducibilni protein odsutan u melanomu 2, prema *engl. absent in melanoma 2*

AGS – Aicardi-Goutières sindrom

ANA – antinuklearna antitijela

APECED - autoimuna poliendokrinopatija–kandidijaza-ektodermalna distrofija, prema *engl. autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*

CANDLE – kronična atipična neutrofilna dermatoza s lipodistrofijom i povišenom temperaturom, prema *engl. chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*

CCL2 – kemokinski ligand 2 s C-C motivom, prema *engl. C-C motif chemokine ligand 2*

cGAMP – ciklički gvanozin monofosfat-adenozin monofosfat, prema *engl. cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate*

cGAS – ciklička gvanozin monofosfat–adenozin monofosfat sintaza, prema *engl. cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase*

CMV – citomegalovirus

CRP – C-reaktivni protein

CRMCC – cerebroretinalna mikroangiopatija s kalcifikacijama i cistama, prema *engl. cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts*

CT – računalna tomografija, prema *engl. computed tomography*

DMARD – antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, prema *engl. disease-modifying anti-rheumatic drugs*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina, prema *engl. deoxyribonucleic acid*

dsDNA – dvostruko zavijena DNA, prema *engl. double stranded DNA*

HIV – virus humane imunodeficijencije

IFI16 – interferon  $\gamma$ -inducibilni protein 16

IFIH1 – interferon inducirana helikaza C domene 1, prema *engl. interferon induced with helicase C domain 1*

IFN - interferon

IFN- $\alpha$  – interferon  $\alpha$

IFNAR1 – interferon  $\alpha$  receptor 1

IFNAR2 – interferon  $\alpha$  receptor 2

IFN- $\beta$  – interferon  $\beta$

IFN- $\gamma$  – interferon  $\gamma$

IFN- $\lambda$ 1 – interferon  $\lambda$ 1

IFN- $\lambda$ 2 – interferon  $\lambda$ 2

IFN- $\lambda$ 3 – interferon  $\lambda$ 3

IFN- $\lambda$ 4 – interferon  $\lambda$ 4

IL-1 – interleukin 1

IRF – interferon regulatorni faktor

IRF3 – interferon regulatorni faktor 3

IRF7 – interferon regulatorni faktor 7

IS – interferonski potpis prema *engl. interferon signature*

ISGs – interferonom stimulirani geni

IU/ml – internacionalna jedinica po mililitru, prema *engl. international units per millilitre*

JAK – Janus kinaza

JAK1 – Janus kinaza 1

JASL – Japanski autoinflamatorni sindrom s lipodistrofijom

LCMV – virus limfocitnog koriomeningitisa

limfociti/mm<sup>3</sup> - limfociti po milimetru kubnom

MDA5 – protein 5 povezan s diferencijacijom melanoma, prema *engl. melanoma differentiation-associated protein 5*

mg/kg – miligram po kilogramu

MR/MRI – magnetna rezonanca

NF- $\kappa$ B - nuklearni faktor kappa B

NK stanice – stanice prirodne ubojice, prema *engl. Natural killer cells*

NLRs – nukleotid vezujući domeni oligomerizacije slični receptori, prema *engl. nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*

PFAPA – periodična vrućica s aftoznim faringitisom i adenitisom, prema *engl. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis*

RLRs – retinoična kiselina-inducibilni geni I slični receptori, prema *engl. retinoic acid-inducible gene I like receptors*

RNA – ribonukleinska kiselina, prema *engl. ribonucleic acid*

RNASEH2A – ribonukleaza H2 podjedinica A, prema *engl. ribonuclease H2 subunit A*

RNASEH2B – ribonukleaza H2 podjedinica B, prema *engl. ribonuclease H2 subunit B*

RNASEH2C – ribonukleaza H2 podjedinica C, prema *engl. ribonuclease H2 subunit C*

RTIs – inhibitori reverzne transkriptaze, prema *engl. reverse-transcriptase inhibitors*

SAVI – STING-udružena vaskulopatija s početkom u ranom djetinjstvu, prema *engl. STING-associated vasculopathy with onset in infancy*

SAMHD1 – sterilni alfa motiv i HD-domena proteina 1, prema *engl. sterile alpha motif and HD-domain-containing protein 1*

SLE – sistemski eritemski lupus

SPENCD – spondiloenhondrodizplazija, prema *engl. spondyloenchondrodysplasia*

STAT – signalni pretvarač i aktivator transkripcije, prema *engl. signal transducer and activator of transcription*

STING – stimulator gena interferona, prema *engl. stimulator of interferon genes*

T2 – sekvenca T2

TBK1 – TANK vezana kinaza 1, prema *engl. TANK-binding kinase 1*

TLRs – Toll slični receptori, prema *engl. Toll like receptori*

TNF- $\alpha$  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$ , prema *engl. tumor necrosis factor  $\alpha$*

TORCH – toksoplazma, rubela, citomegalovirus i herpes simplex virus

TREX1 – tri primarne popravne egzonukelaze 1, prema *engl. three prime repair exonuclease 1*

TYK2 – tirozin kinaza 2, prema *engl. tyrosin kinase 2*



## SADRŽAJ

Sažetak .....	
Summary .....	
<b>1. Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Autoinflamatorne bolesti .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Interferoni .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3. Interferonopatije .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Sindrom Aicardi-Goutières .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Povijest .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2. Patofiziologija .....</b>	<b>7</b>
<b>2.2.1. Ekspresija interferona .....</b>	<b>7</b>
<b>2.2.2. Biomarkeri.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2.2.1. Interferonski potpis (<i>Interferon signature</i>).....</b>	<b>7</b>
<b>2.2.2.2. Limfocitoza cerebrospinalnog likvora .....</b>	<b>8</b>
<b>2.3. Mutacije gena .....</b>	<b>9</b>
<b>2.4. Klinička prezentacija .....</b>	<b>14</b>
<b>2.5. Dijagnostika .....</b>	<b>16</b>
<b>2.5.1. Neuroradiološki nalazi .....</b>	<b>16</b>
<b>2.6. Dijagnostički kriteriji .....</b>	<b>18</b>
<b>2.7. Liječenje .....</b>	<b>19</b>
<b>3. Zaključak .....</b>	<b>24</b>
<b>4. Zahvala .....</b>	<b>25</b>
<b>5. Literatura .....</b>	<b>26</b>
<b>6. Životopis .....</b>	<b>34</b>

## **SAŽETAK**

### **Sindrom Aicardi-Goutières i interferonopatije**

Lorena Podgorski

Sindrom Aicardi-Goutières je rijetka nasljedna bolest karakterizirana encefalopatijom sa subakutnim početkom, kalcifikacijama smještenim u bazalnim ganglijima, leukodistrofijom, limfocitozom likvora te povišenom razinom interferona. Iza kompleksne etiologije nalazi se do sad otkriveno sedam mutacija gena, inflamatorni i autoimuni procesi. Potonji otkriveni poremećaj u odgovoru interferona, svrstao je ovaj sindrom u skupinu interferonopatija, danas sve prisutnije patogeneze u nizu autoimunih bolesti. Humani se interferoni klasificiraju u tri tipa, ovisno o receptoru na koji se vežu, a ovdje je od osobitog značaja obitelj interferona tip I odnosno interferon alfa. Simptomi se najčešće počinju javljati tijekom dojenačke dobi nakon normalno započetog razvoja, a klinička se prezentacija može podijeliti u pet skupina. Premda su zabilježene pojedinosti za svaku mutaciju, u većine oboljelih nakon nekoliko mjeseci aktivne bolesti, dolazi do zaustavljanja daljnje progresije, ostavljajući teški fizički i intelektualni invaliditet u pacijenata. Osim ekspresije interferona i njima stimuliranih gena, u dijagnostici su važni i neuroradiološki nalazi koji dodatno doprinose u diferencijaciji od prije svega prenatalno stečenih infekcija. Terapijske mogućnosti za sada su uglavnom simptomatske, uključujući i liječenje konkomitantnih bolesti. Detaljnije razumijevanje intracelularnog mehanizma ostavlja velik potencijal za razvoj novih lijekova, čijom bi primjenom u ranoj fazi mogli smanjiti upalu i njezine posljedice na tkiva.

**Ključne riječi: sindrom Aicardi-Goutières, interferonopatija, interferon alfa, encefalopatija, autoimunost**

## **SUMMARY**

### **Aicardi-Goutières syndrome and interferonopathies**

Lorena Podgorski

Syndrome Aicardi-Goutières is a rare inherited disease characterized by subacute onset encephalopathy, calcifications located in basal ganglia, leukodystrophy, cerebrospinal fluid lymphocytosis and elevated interferon levels. Behind the complex etiology, seven gene mutations, inflammatory and autoimmune processes have been discovered so far. The latter, categorized this syndrome in the group of interferonopathies, today increasingly present pathogenesis in a number of autoimmune diseases. Human interferons are classified into three types depending on the receptor to which they bind. The type I interferon family is of particular importance here, interferon alfa respectively. Symptoms commonly begin in infancy after the normal onset of development, and clinical presentation can be divided into five groups. Although specifics have been reported for each mutation, in most patients after several months of active disease, further progression is halted, leaving severe physical and intellectual disability in patients. In addition to expression of interferons and genes stimulated by them, neuroradiological findings are also important in diagnosis, additionally contributing to the differentiation from primarily prenatally acquired infections. Therapeutic options are for now mostly symptomatic, including the treatment of concomitant diseases. A more detailed understanding of intracellular mechanism leaves a great potential for the development of new drugs, the application of which at an early stage could reduce inflammation and its effect on tissues.

**Keywords: syndrome Aicardi-Goutières, interferonopathies, interferon alpha, encephalopathy, autoimmunity**

# 1. UVOD

## 1.1. Autoinflamatorne bolesti

Autoinflamatorne ili samoupalne bolesti predstavljaju skupinu kliničkih poremećaja koje nastaju zbog nedostatka ili poremećaja regulacije prirođene imunosti.

Karakteriziraju ih ponavljajuća ili stalno prisutna upala te izostanak primarne uloge specifične imunosti (1). Prvi se puta u literaturi spominju kao jedinstvena skupina

1999. godine kada su otkriveni geni odgovorni za dva sindroma: periodičnu vrućicu vezanu uz receptor čimbenika tumorske nekroze i obiteljsku mediteransku vrućicu

(2). Tadašnja definicija opisivala je autoinflamatorne bolesti kao sindrome obilježene upalama bez jasnog uzroka i bez aktivnosti titra autoprotutijela, kako protutijela

usmjerenih na vlastite antigene tako i autoreaktivnih limfocita T (3). No, zahvaljujući novim spoznajama o etiologiji ove skupine bolesti, godine 2010. predložena je nova

definicija koja je proširila dotadašnji obuhvat poremećaja. Naime, autoinflamatorne bolesti tada su definirane kao skupina obilježena prekomjerno pojačanom upalom

posredovanom stanicama te molekulama prirođenog imunskog sustava, ističući postojanje predispozicije domaćina (4). Takvom se definicijom otvorila mogućnost

diferencijacije autoimunskih bolesti povezanih sa sustavom stečene imunosti od autoinflamatornih vezanih uz sustav prirođene imunosti (5). Prema mehanizmu

nastanka, osnovna podjela autoinflamatornih bolesti uključuje sporadične i nasljedne monogenske bolesti. Skupinu sporadičnih bolesti obilježava kompleksna i do danas u

cijelosti nerazjašnjena etiologija genetičkih i okolišnih čimbenika. Riječ je o primjerice sindromu periodičke vrućice, aftoznog stomatitisa, faringitisa i adenitisa (PFAPA),

kroničnim nebakterijskim osteomijelitisima, sistemskom artritisu, Stillovoj bolesti u odraslih, sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu i Behçetovoj bolesti (6). Druga

skupina, nasljednih monogenih bolesti, fenotipski je raznolika, a kao najčešće se

izdvajaju inflamomasopatije, interferonopatije i ubikvitinopatije (5). Prve od navedenih, inflamomasopatije, nastaju zbog mutacija gena povezanih s komponentama inflamomama. Kada je riječ o inflamomama, oni predstavljaju temeljnu sastavnicu prirodne imunosti, regulirajući aktivaciju kaspaze-1 i upalnog odgovora na različite mikroorganizme te molekule nastale oštećenjem stanica domaćina (7). Ukoliko dođe do mutacije, poremećena je regulacija signalizacije citokina rezultirajući pojačanim stvaranjem proupalnih citokina odnosno pojačanim upalnim odgovorom. Klinički se to najčešće prezentira epizodama vrućice i osipom, dok su terapijske mogućnosti u većine svedene na primjenu inhibitora IL-1 (5). Iz ove se skupine svakako izdvaja obiteljska mediteranska vrućica, kao najčešća monogenska autoinflamatorna bolest (8). Sljedeća po učestalosti, iza inflamomasopatija, je skupina interferonopatija čiji je patogenetski mehanizam u osnovi karakteriziran prekomjernom aktivacijom interferona tipa I. Ova će skupina biti detaljnije opisana u nastavku rada.

Kao treća najčešća skupina izdvajaju se ubikvitinopatije ili NF- $\kappa$ Bpatije obilježene poremećenom ubikvitinacijom, osnovnim mehanizmom selektivne razgradnje proteina u eukariotskim stanicama (9). U najvećem broju slučajeva kliničke su manifestacije u obliku granuloma, uveitisa, ulceracija te imunodeficijencija, a terapija se zasniva na korištenju inhibitora TNF- $\alpha$  (5).

## 1.2. Interferoni

Pojam interferona (IFN) u znanstvenu su literaturu uveli Isaacs i Lindenmann 1957. godine, eksperimentima provedenim na korioalantoisnoj membrani pilećih embrija zaraženoj virusom influence. Pritom su naišli na tvar u supernatantu stanica, prethodno inkubiranih s inaktiviranim virusom influence, koja je interferirala s virusom kada je bila dodana u drugu kulturu stanica (10). Desetljećima kasnije, ideja o topljivom faktoru koji zaustavlja propagaciju virusne infekcije, dovela je do definicije interferona kao heikoidalnih citokina ključnih u prirođenom i stečenom imunološkom odgovoru domaćina na patogene ili tumorske stanice (11). Potom je ona i nadograđena novim spoznajama o heterogenosti gena koji kodiraju za višebrojne podtipove interferona (12). Klasifikacija ljudskih interferona, tip I, II, III, bazira se na temelju receptora na koje se vežu i potom šalju specifične signale. Obitelj interferona tipa I sastoji se od 13 različitih IFN- $\alpha$  proteina, zatim IFN- $\beta$ , te 6 pojedinačnih IFN- $\alpha$ . Najviše ih proizvode leukociti i fibroblasti. Tip II uključuje samo IFN- $\gamma$ , a dominantno ga proizvode NK i T stanice (13). Treća obitelj interferona, tip III, objedinjuje IFN- $\lambda$ 1,  $\lambda$ 2,  $\lambda$ 3 i  $\lambda$ 4, a mogu ih lučiti sve nukleirane ljudske stanice (14). Reakcija na virusnu infekciju signal je interferonima tipa I i III, dok su signal za IFN II specifični antigeni poput stafilokoknog enterotoksina A ili B (15). Tip I interferonskog odgovora induciraju virusi i bakterije u citoplazmama ili endosomima inficiranih stanica putem različitih receptora – Toll-like receptora (TLRs), RIG-I-like receptora (RLRs) te NOD-like receptora (NLRs). Citoplazmatski DNA receptori, uključeni u ovaj mehanizam su AIM2, ciklička GMP-AMP sintaza (cGAS) i  $\gamma$ -IFN-inducibilni protein 16 (IFI16) (16). Slijedom navedenog, citoplazmatski senzori nukleinskih kiselina, očitovali su se presudnim u tipu I interferonopatija, detaljno objašnjenim u nastavku. Točnije, citoplazmatska dsDNA međudjeluje s enzimom cGAS, katalizatorom reakcije

nastajanja cGAMP-a (17). On se veže i aktivira STING protein, koji mijenja mjesto djelovanja i odlazi s endoplazmatskog retikuluma na intermedijarni odjeljak endoplazmatskog retikuluma i Golgijeva aparata (18). Signalni put se nastavlja fosforilacijom TANK-binding kinaze 1 (TBK1) i IFN regulatornih faktora (IRF), osobito IRF3 (19) koji se translocira u jezgru i aktivira transkripciju IFN- $\beta$  (20) te IRF7. Posljednji inducira interferone  $\alpha$  i pojačava autokrinu signalizaciju tip I interferona (21).

Receptori za tip I interferone su heterodimerni, izraženi na svim nukleiranim stanicama i sastavljeni od dvije podjedinice, IFN- $\alpha$  receptor 1 i 2 (IFNAR1, IFNAR2). Vezanjem IFN-a, dolazi do dimerizacije podjedinica, fosforilacije Janus kinaza (JAK), JAK1 i TYK2, te aktivacije STAT proteina.

Opisani signalizacijski put ima dvije osnovne uloge: antivirusnu i antiproliferativnu. Prva se ostvaruje kroz sve interferone, također i u malim koncentracijama, gotovo u svim stanicama. Antiproliferativna aktivnost, s druge strane, visoko je specifična za tip stanice, ovisna o razini ekspresije IFN-a, njihovih staničnih receptora te afinitetu za vezanje.

Dva desetljeća nakon otkrivanja, dolazi do novih spoznaja o patogenetskim efektima IFN-a odnosno interferonopatijama. Uspoređujući pokuse na životinjama inficiranim virusom limfocitnog koriomeningitisa (LCMV) i životinjama kojima su inicirane visoke doze IFN-a, pojavile su se slične manifestacije: zastoj u rastu, jetrene lezije, glomerulonefritis i smrtni ishodi (17). Bio je to svojevrsni zamah, niza istraživanja koja su uslijedila i detektirala mutirane gene odgovorne za širok spektar bolesti.

### 1.3. Interferonopatije

Pojam interferonopatije odnosi se na skupinu bolesti koje slijede Mendelove zakone nasljeđivanja, a karakterizira ih poremećaj u odgovoru interferona, sastavnog dijela imunološkog sustava. Odnose se prije svega na pojačanu ekspresiju tip I interferona. U posljednjih 20-tak godina, otkako su zabilježene u literaturi, bilježi se ekspanzivan rast publikacija na ovu temu. Naime, nakon što su uočene pojedine kliničke manifestacije koje upućuju na povišenu razinu interferona tipa I, slijedio je reverzni proces otkrivanja patologije i naposljetku odgovorne mutacije. Izniman doprinos ovih otkrića, očituje se u mnogobrojnosti poremećaja koji dijele istu patogenezu. Samo neki od primjera su: sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, dijabetes tip 1, Sjögrenov sindrom, dermatomiozitis i multipla skleroza. Interferonopatije su i rijetke bolesti poput Aicardi-Goutières sindroma, spondiloehondrodisplazije, STING-udružene vaskulopatije s početkom u ranom djetinjstvu (SAVI), Japanskog autoinflamatornog sindroma s lipodistrofijom (JASL), deficijencije ubikvitin-specifične peptidaze 18, kroničnog atipičnog neutrofilnog dermatitisa s lipodistrofijom, DNA II deficijencije, te kronične atipične neutrofilne dermatoze s lipodistrofijom i povišenom temperaturom (CANDLE) (22).

Pretpostavku o AGS-u kao primarnoj genetskoj interferonopatiji iznijeli su Crow i suradnici, uspoređujući Aicardi-Goutières sindrom i Cree encefalitis. Potonji opisuje progresivnu encefalopatiju s ranim početkom, tešku psihomotornu retardaciju, progresivnu mikrocefaliju, atrofiju mozga, abnormalnosti bijele tvari, intracerebralne kalcifikacije, limfocitozu likvora te općenito disfunkciju imunološkog sustava. U svojim su istraživanjima detektirali povišene razine INF- $\alpha$ , što je samo potvrdilo njihovu hipotezu o alelnim poremećajima. Također, utvrdili su kako naziv pseudo-TORCH odgovora AGS-u te se zapravo radi o jednoj bolesti (23).



## **2. SINDROM AICARDI-GOUTIÈRES**

Prema podacima baze rijetkih bolesti, ORPHANET-u, definicija Aicardi-Goutières sindroma je nasljedna, subakutna encefalopatija, obilježena kalcifikacijama u bazalnim ganglijima, leukodistrofijom i limfocitozom prisutnom u likvoru. Prevalencija bolesti je 5/10000 stanovnika (24), a najčešći oblik nasljeđivanja je autosomno recesivan, iako su zabilježeni i pojedinci s de novo dominantnim mutacijama (25).

### **2.1. Povijest**

Povijesno gledajući, godine 1984. dvojica francuskih neuropedijatara, Jean Aicardi i Françoise Goutières, prvi su opisali osmero pacijenata iz petero obitelji s encefalopatijom koja se počela razvijati u prvoj godini života, a obilježena je kalcifikacijama u bazalnim ganglijima, kroničnom limfocitozom u likvoru te abnormalnostima bijele tvari. Slučaj s kojim su započeli, bila je portugalska obitelj, roditelji koji su bili u krvnom srodstvu te dvoje djece, oboje sa istom kliničkom slikom (26). Tada se još nije koristio naziv AGS, već je on prvi puta upotrijebljen 1992. godine (27). Međutim, od početka se sumnjalo na genetsku etiologiju, ali i upalni proces u podlozi bolesti. Da se zaista radi o upalnom poremećaju potvrđeno je 4 godine kasnije, a gotovo 20 godina poslije, pokrenula se tema i autoimune patogeneze (28).

Izniman doprinos razumijevanju teme autoimunosti postignut je na mišjim modelima koji su omogućili definiranje procesa u nehematopoetskim stanicama. Naime, u tim se stanicama prvo akumuliraju suvišni DNA produkti. Oni zatim stimuliraju odgovor interferona, a signal upućuju hematopoetskim stanicama što dovodi do odgovora T i B stanica, odnosno do aktivacije autoimunog odgovora (29).

Upravo je ovaj sindrom preuzeo ulogu modela za lakše razumijevanje sistemske autoimunosti te ukazao kako jedan rijedak sindrom može doprinijeti shvaćanju drugih, češćih, ali složenih bolesti. Konkretni primjer dokazan je s TREX1 mutacijom, jednom od uzroka AGS-a, koja povećava rizik za razvoj složenog oblika sistemskog eritemskog lupusa (30).

## **2.2. Patofiziologija**

### **2.2.1. Ekspresija interferona**

Neophodno za razumijevanje patofiziološkog procesa koji dovodi do ovog sindroma jest pojačana ekspresija interferona u likvoru i serumu. Prvi puta zabilježena je u radu Lebona i suradnika 1988.godine (12). Da se zaista radi o ključnoj pojavi, osnovi za razvoj ove bolesti, postalo je jasno kada su višebrojna istraživanja tijekom niza godina dokazala kako je tip I interferona toksičan za središnji živčani sustav. Posebice se to očituje u ranom razdoblju neurološkog razvoja (31). Prioritetna vrijednost za dijagnostiku u pacijenata s AGS-om je aktivnost interferona  $\alpha$  u serumu, koja normalno iznosi  $< 2\text{IU/ml}$  (12).

### **2.2.2. Biomarkeri**

#### **2.2.2.1. Interferonski potpis (*Interferon signature*)**

Pojačana ekspresija interferona, rezultira većom ekspresijom interferonom stimuliranih gena (ISGs), nazvanom *interferon signature* (IS). Upravo je ta karakteristika predložena mogućim biomarkerom za AGS temeljem provedenih slučaj-kontrola istraživanja. Radi usporedbe dviju skupina, korišten je *interferon score*

- izračunat iz srednje promjene nabora gena u relativnoj kvantifikaciji ekspresije ciljnih gena. Negativan rezultat je  $< 2,4$ , dok je pozitivan  $> 2,4$ . Analiza je provedena t testom. Rezultati su pokazali pojačanu ekspresiju interferonom stimuliranih gena u perifernoj krvi u skupini slučajeva u usporedbi s kontrolnom.

Također, vrijedi istaknuti i da ti isti geni mogu biti inducirani ne samo interferonima tipa I ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\kappa$ ,  $\omega$ ), već i interferonima tipa II ( $\gamma$ ). No, za sam algoritam razvoja bolesti, mjerenja su ukazala jedino na aktivnost interferona  $\alpha$ . Navedeno se pokušalo objasniti prisutnošću neutralizirajućih protutijela poput onih u bolesti APECED (autoimuna poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna distrofija), međutim nije dokazano (12).

Uz temu biomarkera, potrebno je naglasiti i pterine, točnije neopterin, koji se u radovima navodi kao pouzdan upalni parametar, u negativnoj korelaciji s dobi (32).

#### **2.2.2.2. Limfocitoza cerebrospinalnog likvora**

U pogledu broja limfocita, limfocitozom likvora se smatra  $>5$  limfocita/mm<sup>3</sup>. Iako je on u većine povećan, opisani su i slučajevi koji govore u prilog suprotnih nalaza (23).

### 2.3. Mutacije gena

Dosadašnja istraživanja prepoznala su mutacije u sedam gena odgovornih za AGS.

Riječ je o sljedećim genima:

- TREX1 (AGS1)
- RNASEH2B (AGS2)
- RNASEH2C (AGS3)
- RNASEH2A (AGS4)
- SAMHD1 (AGS5)
- ADAR1 (AGS6)
- IFIH1 (AGS7) (32)

Njihovi su produkti proteini uključeni u sam metabolizam i signalizaciju prisutnih stranih nukleinskih kiselina. Točnije, TREX1 kodira za glavnu DNA egzonukleazu 3'->5' u sisavaca (33). Zatim sljedeći, RNASE H2 kompleks, djeluje na RNA:DNA hibride i regulira normalnu imunološku reakciju uklanjajući ribonukleotide ugrađene u DNA (34). Gen ADAR1 odgovoran je za konverziju odabranih adenzinskih ostataka u inozin u dvolančanoj RNA (35). Za konverziju deoksinukleozidnih trifosfata u deoksinukleozide i anorganske trifostafate, zadužen je SAMHD1 gen (36). Posljednji, IFIH1 ima ulogu u kodiranju za citoplazmatski senzor dvolančane virusne RNA odnosno mutirani protein MDA5 jače se veže za citoplazmatsku RNA te dovodi do pojačanog odgovora interferona (37).

Godine 2000. objavljen je rad o prvom genskom lokusu AGS-a, lociranom na kromosomu 3p21. To je otkriće, ujedno i postavilo temelje za daljnja istraživanja jer uočeno je kako nedvojbeno postoji još neotkrivenih gena koji uzrokuju jednak klinički fenotip (38).

Pod tom pretpostavkom, uslijedila je genotipizacija deset obitelji s kliničkom dijagnozom AGS-a, kod kojih nije postojala povezanost s AGS1 lokusom. Rezultat je bio identificiranje drugog lokusa na kromosomu 13q14-21, ali i otvaranje pitanja o novim, još neistraženim mutacijama (39).

Smanjen ili potpuni gubitak funkcije prvih šest proteinskih produkata, AGS1-AGS6, dovodi do nakupljanja abnormalnih nukleinskih kiselina te posljedično aktivira prirodenu imunost oslobađajući patološki promijenjene IFN- $\alpha$ . Istovrstan je to odgovor i na izlaganje virusu, što može objasniti zašto AGS nalikuje na kongenitalne infekcije (40). Mutirani IFIH1, djelomično se razlikuje od ostatka zbog svoje osnovne namjene pa on sam stimulira proizvodnju interferona (36).

Različitosti postoje i između genotipa, ovisno o tome koje endogene nukleinske kiseline i uz koju mutaciju, aktiviraju neodgovarajući odgovor imunološkog sustava. DNA je relevantna za TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C i SAMHD1 mutaciju, dok je RNA povezana s ADAR1 i IFIH1 disfunkcijom (40).

Prva otkrivena mutacija, TREX1, nije značajna samo za razumijevanje patogeneze AGS-a, već i cijelog niza drugih bolesti. Štoviše, povezanost većeg broja poremećaja s istom mutacijom, otvara mogućnost i detaljnijeg razumijevanja istih, a što je još važnije, proširuje saznanja o terapijskim mogućnostima. Dakle, heterozigotne TREX1

mutacije opisane su uz bolesti s početkom u dječjoj i odrasloj dobi. Obiteljski ozeblinski lupus, monogenska je forma kožnog eritemskog lupusa s početkom u ranom djetinjstvu, koja se za razliku od AGS-a, nikada ne prezentira s neurološkim simptomima (25).

U odrasloj dobi primjer je autosomno-dominantna retinalna vaskulopatija s cerebralnom leukodistrofijom. Veliku pozornost svakako privlači i podatak o istoj mutaciji i u sporadičnim slučajevima sistemskog eritemskog lupusa (41). Na tu temu, studije su iznijele oprečne podatke. Velika serija slučajeva od 123 pacijenata s AGS-om, nije zabilježila zamjetnije simptome eritemskog lupusa ni profil protutijela, koja bi ukazala na preklapanje ovih dvaju poremećaja autoimunosti (42). Suprotno ovom, studija na 20 pacijenata s dokazanom mutacijom u okviru AGS-a, objavila je kako 60 % pacijenata ima, ili neki od kliničkih znakova sistemskog eritemskog lupusa (SLE) – osip, oralne ulkuse, artritis – ili laboratorijske nalaze koji govore tomu u prilog – antinuklearna antitijela (ANA), protutijela na nuklearne antigene, trombocitopeniju, leukocitopeniju, snižene vrijednosti komplementa. Također, navode kako u slučaju da se i epileptički napadaji ubroje kao neurološke manifestacije lupusa, tada se postotak pacijenata povisuje na 75 %. Osim toga, abnormalnosti bijele tvari, atrofija i kalcifikacije, jedni od osnovnih neuroradioloških nalaza oboljelih od AGS-a, mogu se vidjeti i u oboljelih od SLE. Studija je to koja po prvi puta objavljuje koegzistenciju AGS-a i SLE-a u pacijenta s molekularno dokazanim AGS-om, uzimajući u obzir dijagnostičke kriterije za SLE. Na temelju svojih nalaza, inicirali su pitanje o parametrima sistemske autoimunosti, poput ANAs, kao dobrim dijagnostičkim

markerima za AGS (41). Do danas, ta ideja nije u potpunosti zaživjela te je interferonska aktivnost i ekspresija gena ostala važećom.

Najčešća od svih mutacija je RNASEH2B, a za nju se vežu i pojedine specifičnosti. Za početak, manifestacija bolesti kreće s navršenih 12 mjeseci ili kasnije. Zatim, pacijenti s ovim oblikom mutacije uglavnom razviju normalnu intelektualnu funkciju, zadrže sposobnost govora u reduciranom obliku te mogu razumjeti isti. Posljedično tomu, pacijenti s ovim oblikom bolesti imaju i najdulje preživljenje odnosno zabilježeni su pacijenti starosti 25 godina. S druge strane, ostale mutacije karakterizira smrtni ishod prije desete godine života (42). No, zabilježene su i iznimke, pojedinci koji su doživjeli i preko 30 godina starosti (32).

Sljedeća osobitost povezana je s ranije spomenutim pojmom *interferon score*. Dakle, istraživanja na oboljelima ukazala su kako od ukupnog broja pacijenata s AGS-om, najmanji postotak pacijenata koji imaju pozitivan *interferon score* (>2,4), su upravo oni s RNASEH2B mutacijom. Postoji također mogućnost, kako je zapravo taj rezultat bio pozitivan pri samom početku bolesti, što je teško utvrditi jer je većina uzoraka u istraživanjima uzeta nekoliko godina nakon početka i postavljanja dijagnoze (32). Za razliku od spomenute mutacije, sve ostale pokazuju trajno pozitivan *interferon score* neovisno o dobi.

Zajedničko obilježje svih mutacija povišena je aktivnost interferona tijekom rane faze bolesti, a potom regresija i stabilizacija aktivnosti. To je odraz slabljenja upalnog procesa. Rezultati smanjene aktivnosti u likvoru sukladni su onima u serumu (28).

Analizirajući vrste mutacija, null mutacije ili one s gubitkom funkcije, zamijećene su u TREX1 i SAMHD1 slučajevima. Za razliku od njih, ostatak mutacija uopće nema zabilježenih null mutacija. Moguće objašnjenje jest da takvo stanje nije spojivo sa životom (32).

Također, značajan je i podatak o pacijentima koji su klinički odgovarali AGS-u, no genetskom analizom nisu utvrđene do sada poznate mutacije koje bi objasnile simptome. Stoga, se svakako ističe važnost daljnjeg istraživanja genoma koji bi pomogao u otkrivanju novih mutacija, uzroka AGS-a (12).



## 2.4. Klinička prezentacija

Sindrom Aicardi-Goutières opisuje se kao encefalopatija koja u najvećem broju slučajeva dovodi do teškog intelektualnog i fizičkog invaliditeta. Najčešće se nakon normalno započetog razvoja, unutar dojenačke dobi počinju pojavljivati simptomi (43). Također, radi se o djeci rođenoj u terminu, s normalnom porođajnom težinom i opsegom glave (42).

Prezentacija Aicardi-Goutières sindroma može se podijeliti u 5 skupina (40).

Prvi ili klasični fenotip uključuje početak bolesti prenatalno ili tijekom dojenačkog razdoblja obilježen iritabilnošću, mikrocefalijom, intermitentnom sterilnom pireksijom (43), poteškoćama pri hranjenju, poremećajima kretanja, epileptičkim napadajima, neutješnim plačom te insomnijom (41). Također, takvi pacijenti mogu imati anemiju, trombocitopeniju, poremećaj rada jetre, a neurološki nalazi ukazuju na abnormalnosti bijele tvari te intrakranijske kalcifikacije. U manjem broju slučajeva, koji su uglavnom povezani s TREX1 mutacijom (42), već pri rođenju prisutni su povišeni jetreni enzimi, trombocitopenija, hepatosplenomegalija i odstupanja u neurološkom razvoju, što je sve indikativno za kongenitalnu infekciju. Naziva se još pseudo-TORCH. Dakle, AGS ulazi u diferencijalnu dijagnozu najčešćih prenatalno i perinatalno stečenih infekcija, prije svega toksoplazmoze, rubele, citomegalovirusne, herpes simplex i HIV infekcije. Osim navedenog, potrebno je isključiti i mogući metabolički ili neurodegenerativni poremećaj (43).

U prilog već in utero započetom procesu u nekih pacijenata, govore i promjene na mozgu utvrđene odmah poslije rođenja te povišene razine IFN- $\alpha$  u fetalnoj krvi (42).

Sljedeći fenotip sličan je onom klasičnom, ali ga karakterizira prezentacija bolesti nakon navršene prve godine života zajedno sa spasticitetom i distonijom.

Treći oblik bolesti isključivo je u korelaciji s ADAR1 mutacijom, a očituje se uz distoniju i bilateralnu strijatalnu nekrozu opisanu na neuroradiološkim nalazima u prvim mjesecima života ili kasnije u djetinjstvu.

Četvrti tip prezentacije AGS-a zapravo se naziva nesindromski jer sporo progresivna spastična parapareza zahvaća isključivo donje udove, dok je ostatak živčanog sustava netaknut. Mutacije odgovorne za ovaj oblik su ADAR1, IFIH1 te RNASEH2B.

Posljednji, peti klinički fenotip povezuje se sa SAMHD1 mutacijom i ponajprije uzrokuje cerebrovaskulopatije - aneurizme, krvarenja, infarkte, ali i moyamoya bolest (40).

Jedinstveno obilježje gotovo svih fenotipa jest da simptomi progrediraju tijekom nekoliko mjeseci, a zatim slijedi stabilizacija stanja (42). Zašto je tomu tako, još je uvijek predmet rasprava.

Od ostalih karakteristika, izdvajaju se promjene nalik ozeblinama, prisutne u gotovo 40 % pacijenata. Pretežno se nalaze na nožnim prstima, iako mogu biti i kao kožne lezije na prstima ruku te ušima (43).

Rjeđe ustanovljeni fenotipi bolesti su i skolioza, kardiomegalija, kongenitalni glaukom, demijelinizacijska periferna neuropatija, mikropenis te pogreške u sustavu protutijela. U skupini endokrinoloških i hormonskih poremećaja identificirani su hipotiroidizam, dijabetes tip 1 kao i tranzitorni manjak antidiuretskog hormona (42). Dijagnosticirani su i gastrointestinalni poremećaj, njihov širok spektar – atrofični gastritis, autoimuni hepatitis, Chronova bolest, nespecifični kolitis te celijakija (32).

Neizostavno je pitanje i onkoloških oboljenja u ovih pacijenata. U tom pogledu, nije identificiran povećan rizik ili uočena veća incidencija maligniteta. Međutim, razvoj

kronične limfocitne leukemije u 24–godišnjaka s AGS-om, ali i sama uloga patološki promijenjenih proteina u reguliranju rada stanice, ukazuje na potrebu praćenja i ove teme u budućnosti (32).

## **2.5. Dijagnostika**

### **2.5.1. Neuroradiološki nalazi**

Pored ranije opisanih dijagnostičkih mjerenja razine interferona, procjene ekspresije interferonom stimuliranih gena, te laboratorijskih nalaza limfocita, posebno važno mjesto u dijagnostici AGS-a imaju radiološki nalazi. Tipičan nalaz obuhvaća intrakranijske kalcifikacije, leukodistrofiju i moždanu atrofiju. U retrospektivnoj studiji koja je obuhvaćala 36-ero pacijenata s AGS-om, u svih pacijenata prikazane su kalcificirajuće lezije, uglavnom punktiformne i malene, a njih gotovo 90 % bilo je distribuirano simetrično. Najčešće su lokacije bile bazalni gangliji i bijela tvar (44). Općenito, lakše se uočavaju na CT pregledima, dok MRI nalazi bilježe hipointenzitet na T2 slikama. Zbog navedenog, preporučuje se prvenstveno koristiti CT za dijagnosticiranje. Autori navode, kako neovisno o njihovim rezultatima, literatura bilježi i pacijente s kasnim početkom AGS-a, kod kojih su kalcifikacije detektirane nakon višemjesečnog perioda od početka bolesti. Stoga, se ovaj sindrom ne može isključiti ukoliko kalcifikacije nisu prvotno vidljive.

Nadalje, ista studija bilježi, abnormalnosti bijele tvari također u svim slučajevima, zamijećenim na T2 slikama. Simetrična raspoređenost vrijedila je i za ove alteracije. Većinom su bili zahvaćeni lobarni dijelovi bijele tvari, dok su s druge strane područja periventrikularno, corpora callosa, kapsule i optičke radijacije, najčešće bila

nepromijenjena. Autori su iznijeli i hipotezu, na temelju statističke analize i korelacije, između promjena u bijeloj tvari i dobi kada te iste promjene započnu. Naime, oboljeli mlađi od 3 mjeseca imali su proporcionalo ozbiljnije alteracije bijele tvari u frontotemporalnoj regiji. U starijih od te dobi vrijedila je obrnuta proporcionalnost. Dakle, što je bijela tvar nezrelija, kada je zahvaćena patološkim procesom, to su posljedice teže. U prilog ovomu, govore i činjenice kako su mali mozak, moždano deblo i optička radijacija, zbog ranije završene mijelinizacije u odnosu na frontotemporalno područje, obično patološki nezahvaćeni.

Atrofija mozga nije evidentirana u svih oboljelih, ali jest u njih preko 80 %, što ju svakako čini značajnom u postavljanju dijagnoze. Tijekom praćenje stanja pacijenata, utvrđeno je kako u velikom broju slučajeva ne dolazi do promjena u nalazu s obzirom na sve 3 glavne karakteristike. Manjina pacijenata doživjela je progresiju stanja kroz 2 godine praćenja, a zatim je ono postalo stabilno. Nerijetko se zapravo radilo o pojačanju intenziteta signala zbog formiranja konačnih cističnih degeneracija, a ne o širenju i uvećavanju tih istih. Iznimke od klasičnih nalaza su pojedinačni slučajevi s velikom hipotrofijom moždanog debla, malog mozga i corpora callosuma.

Relevantan je podatak kako nisu uopće zabilježene abnormalnosti moždanog korteksa. Objašnjenje leži u patofiziološkom procesu tijekom kojeg astrociti proizvode  $INF-\alpha$ , a ključna se reakcija odvija u bijeloj tvari. Nadalje, prilikom intravenozne administracije kontrasta, nije uočeno pojačanje signala, što se može obrazložiti izostankom značajnijeg povišenja koncentracije citokina CCL2, koji prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, dok je u kongenitalnim infekcijama povišen.

Upravo su one među prvim diferencijalnim dijagnozama AGS-a. U neuroradiološkim nalazima, za CMV infekciju tipične su periventrikularne kalcifikacije (44). Ukoliko su kalcifikacije općenito prisutne u neonatalnoj formi treba pomisliti i na mitohondrijske

bolesti, Cockayne i Hoyeraal–Hreidarsson sindrom. U starije djece treba razmotriti i paratiroidnu disfunkciju, ali i neke rijetke bolesti – CRMCC (cerebroretinalna mikroangiopatija s kalcifikacijama i cistama) i SPENCD (spondiloenhondrodisplazija) (45). Zbog cističnih formacija u frontotemporalnom području bijele tvari, može se posumnjati i na Alexandrovu bolest ili leukoencefalopatiju s nestajanjem bijele tvari (42).

## **2.6. Dijagnostički kriteriji**

Premda se u literaturi ne navode minimalni kriteriji za postavljanja dijagnoze Aicardi-Goutières sindroma (42), definirani su oni koji prema dosadašnjim saznanjima, upućuju na bolest (43, 46) :

1. Encefalopatija s ranim početkom, psihomotorno zaostajanje u rastu, dok se progresijom bolesti razvijaju spasticitet, ekstrapiramidni znakovi i mikrocefalija
2. Kalcifikacije u bazalnim ganglijima i bijeloj tvari
3. Abnormalnosti bijele tvari na MRI-u
4. Atrofija mozga
5. Isključene prenatalne i perinatalne infekcije, posebno TORCH skupine
6. Kronična limfocitoza ( $>5$  stanice/ $\text{mm}^3$ ) likvora bez drugih znakova upale
7. Povišen IFN-alfa u cerebrospinalnoj tekućini ( $>2$  IU/ml)
8. Povišeni neopterin i biopterini u likvoru, ponekad uz snižene folate
9. Sistemski simptomi rane faze: iritabilnost, poteškoće s hranjenjem i spavanjem, intermitentne vrućice, lezije nalik ozeblinama na prstima ruku, nogu i ušima

+ i/ili

- a) Bialelne patološke varijante gena TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1
- b) Specifične heterozigotne autosomno dominantne mutacije u TREX1 i ADAR genima
- c) Varijacija heterozigotnih autosomno dominantnih mutacija IFIH1

## 2.7. Liječenje

Kada je riječ o mogućnostima liječenja, potrebno je odgovoriti na pitanje je li ovaj sindrom progresivna ili neprogresivna bolest (31). Premda originalni izvještaj govori o progresivnom poremećaju, tijekom više desetljeća otkriveno je, kako se zapravo radi o neprogresivnom sindromu (47). Iznimke u kliničkoj slici su rekurentne lezije poput ozeblina, posebice u zimskom razdoblju te upalne promjena intrakranijskih velikih krvnih žila koje mogu biti progresivnog tijeka.

Ranije objašnjen koncept aktivne upale u ranim stadijima bolesti, ujedno predstavlja okvir kada je vrijeme za terapijsko djelovanje. Što ranije započete intervencije, mogu pridonijeti smanjenju upale i posljedičnog oštećenja tkiva.

Uzimajući u obzir opisan algoritam razvitka ovog sindroma, potencijalna strategija liječenja su monoklonalna protutijela, poput onih koja se koriste u terapiji sistemskog eritemskog lupusa (48).

Detaljnijim proučavanjem intracelularnog mehanizma djelovanja mutacija odgovornih za AGS, uočena je mogućnost za korištenjem inhibitora reverzne transkriptaze (RTIs). Naime, u stanicama pogođenim tim mutacijama, nakupljaju se endogeni

retroelementi zbog njihovog poremećenog metabolizma. Slična je situacija s egzogenim retrovirusima, primjerice virusom humane imunodeficijencije (HIV) (49). Stoga su RTIs predloženi kao mogući terapijski izbor jer mogu prekinuti replikaciju endogenih retroelemenata i egzogenih retrovirusa. Prvo kliničko istraživanje na ovu temu, uključivalo je pacijente s TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B i SAMHD1 mutacijama. Oni su liječeni pomoću kombinacije abakavira, lamivudina i zidovudina tijekom godine dana. Pritom su praćeni statusi interferona. Rezultati su ukazali na redukciju interferonske aktivnosti, ponajprije u oboljelih s mutacijom RNASEH2 kompleksa. Osim navedenog, izmjeren je i povećan moždani krvni protok, što znači da postoji efekt i na sam neurološki status, no za detaljnija saznanja potrebno je pričekati buduća istraživanja (47).

Sljedeći terapijski odabir zasniva se na podacima o autoimunoj etiologiji bolesti. Predstavnicima su lijekovi iz skupine DMARD-a poput mikofenolat mofetila (31).

Zatim, neophodno je tu spomenuti i kortikosteroide kao predložene terapijske opcije, prije svega zbog aktivacije imunološkog sustava. Jedan od primjera kortikosteroidnog liječenja, pokazao je redukciju količine INF- $\alpha$  u likvoru, međutim u oboljelih nije bilo promjene u kliničkoj slici (46). Slične rezultate iznijeli su i autori u radu o bratu i sestri, oboje sa znakovima AGS-a, a liječenima visokim dozama steroida odnosno intravenskim imunoglobulinima. Jasnog poboljšanja u kliničkom tijeku bolesti nije bilo. No, vrijedi istaknuti kako se ovdje radilo o opisu sindroma s kasnim početkom neuroloških manifestacija, nakon 12-og mjeseca života. Oba su se pacijenta prvenstveno prikazala sa simptomima nalik ozeblinama (50). Stoga, treba uzeti u obzir jedinstvenost slučaja i njihov udio u ukupnom broju oboljelih od ovog sindroma, bez zaključivanja da propisana terapija ima jednak učinak i u onim klasičnim oblicima

bolesti. Za tu skupinu, još uvijek nema dovoljno znanstvenih dokaza o definitivnoj učinkovitosti u liječenju.

Iako su u gore navedenom slučaju, i sestra i brat imali slične simptome, tomu nije uvijek tako. Različiti fenotipi unutar iste obitelji, dodatan su izazov za liječnike (40).

Još je mnogo toga ostalo neistraženo. Primjerice, cijeli niz komponenti intracelularnog signalnog puta predstavlja potencijalna mjesta za izradu pametnih lijekova. Moguća rješenja nude i pozitivni odgovori na korištenje inhibitora Janus kinaze (JAK) u nekoliko interferonopatija tipa I (51). Godine 2016. objavljen je prvi rad o dvoje pacijenata oboljelih od AGS-a u kojih je provedeno liječenje JAK inhibitorom – ruxsolutinibom. U oba pacijenta radilo se o bialelnoj mutaciji RNASEH2B, a do 23. mjeseca života, kada je započeto liječenje ruxsolutinibom, nisu primali nikakvu drugu terapiju. Nije bilo znakova mijelosupresije, a u prvih 2 tjedna evidentirana je redukcija ekspresije ISG-a. Jedno od oboljele djece, tijekom kasnijeg perioda liječenja, razvilo je simptome infekcije gornjeg respiratornog trakta u 3 navrata, praćene s povišenim vrijednostima IFN *score*-a, CRP-om i leukocitozom. Terapija je nastavljena jer je zaključeno kako infekcije nisu povezane s imunosupresijom, već okolišnim čimbenicima. Nakon preboljelih infekcija, IFN *score* se nastavio smanjivati. Premda je u tog istog pacijenta zamijećen i napredak u razvoju te manji broj distoničnih pokreta, autori navode kako se isto ne može sa sigurnošću pripisati djelovanju korištenog lijeka. U slučaju drugog djeteta, došlo je do trajne redukcije ekspresije ISG-a nakon 3 mjeseca (52).

Učinkovitost jednog drugog JAK inhibitora - baricitiniba - opisana je kod pacijentice s mutacijom SAMHD1 dijagnosticirane u dobi od 19 godina. U trenutku liječenja, tada u dobi od 22 godine, pacijentica je u svojoj osobnoj anamnezi imala subklinički hipotiroidizam, kalcifikacije bazalnih ganglija te blagi intelektualni poremećaj. Najveći



problem predstavljale su joj kožne lezije nalik ozeblinama, na rukama i nogama, s uobičajenim egzacerbacijama boli i upale u slučaju ekspozicije hladnoći. Inicijalna doza baricitiniba iznosila je 2 mg/kg, a nakon šest tjedana terapije problem lezija je u potpunosti riješen. Također, u istom periodu ekspresija ISG-a značajno je smanjena u usporedbi s uzorcima periferne krvi prikupljenima 4 odnosno 2 tjedna prije početka terapije. Osim navedenog, autori su iznijeli i mjerenja koja podupiru njihove zaključke o ovome lijeku kao efikasnijem inhibitoru citokinom inducirane fosforilacije STAT1 proteina u odnosu na ranije spomenuti ruksolitinib. Stoga, upućuju na potrebu daljnje evaluacije ove terapije (53).

Iako se ne može izvjesno tvrditi hoće li novi lijekovi biti usko specifični za liječenje AGS-a ili će njihova primjena biti šira, literatura bilježi radove koji povezuju sistemski eritemski lupus, SAVI poremećaj i AGS preko potencijalne terapijske mete - STING palmitoilacije. Naime, ova intracelularna molekula jedna je od ključnih elemenata u patologiji navedenih autoinflamatornih i autoimunih bolesti, na direktan ili indirektan način, ovisno o konkretnom tipu bolesti. Svima njima je zajednička potreba za inhibicijom STING signalnog puta, a to je ostvareno pomoću nitro masnih kiselina i nitrofurana. Riječ je o novom uvidu u protuupalnu aktivnost prije svega nitro masnih kiselina koje su do sada uglavnom povezivane s inhibicijom NF- $\kappa$ B signalnog puta (54).

U pogledu fizikalne terapije, iznimno mali broj radova obrađuje ovu temu. Primjer jednog šestogodišnjeg dječaka pokazao je učinkovitost vježbi neuromuskularne reedukacije u programu kineziterapijskih postupaka u smislu poboljšanja ravnoteže, ali ne i sposobnosti izvršavanja dnevnih aktivnosti (55).

Osim svega navedenog u cjelokupnom procesu liječenja, potrebno je naglasiti i nužnu potrebu za dovoljnim kalorijskim unosom te medikamentoznim liječenjem

eventualnih epileptičkih napadaja. Također, važno je istaknuti i nadziranje pacijenta zbog svih već opisanih mogućih popratnih bolesti i simptoma, među kojima se izdvajaju oftalmološki pregled radi evaluacije razvoja glaukoma, pregledi ortopeda zbog skolioze te praćenje endokrinologa zbog razvitka hipotiroidizma i dijabetes melitusa tip 1 (43).

### 3. ZAKLJUČAK

Od otkrića sindroma Aicardi-Goutières do danas, ostvaren je izniman napredak u razjašnjavanju etiologije, kliničke slike, dijagnostike i liječenja. Međutim, nedvojbeno je za primijetiti da ovaj sindrom krije još mnogo nepoznanica za medicinsku praksu. Prije svega, razlog zašto se bolest u jednom trenutku zaustavi, zašto se „ugase“ njezini pogonski procesi, ostaje nerazjašnjenom činjenicom.

Također, u literaturi je prepoznato kako se često ne posumnja na ovu bolest, stoga se ukazuje na moguću znatno višu incidenciju, nego što ona trenutno jest. Koliko je važno što bolje i ranije detektirati, ne opisuje ništa bolje nego činjenica konačnog ishoda bolesti, pacijenata s teškim invaliditetom koji često ne dožive drugo desetljeće života. Dakle, preporučuje se kada nema dokaza o infektivnoj podlozi bolesti, a manifestacije su poput prethodno opisanih u radu, razmotriti i mogući Aicardi-Goutières sindrom (32). Cilj je djelovati u što ranijoj fazi bolesti i pokušati reducirati upalne aktivnosti te smanjiti oštećenje tkiva.

Promatrajući širu sliku, prepoznavanje bilo kojeg fenotipa kao tip I interferonopatije, otvara mogućnost anti-interferonske i anti-inflamatorne terapije (12) nudeći oboljelima priliku za poboljšanje, ionako ozbiljnih bolesti s dugotrajnim posljedicama.

#### **4. ZAHVALA**

Veliko hvala mojoj mentorici, prof.dr.sc. Nini Barišić, na uloženom trudu i vremenu, stručnom vodstvu, svim savjetima i pomoći pri pisanju ovoga rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima koji su bili neizmjerne potpora i podrška tijekom cijelog studija.

## 5. LITERATURA

1. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1558-1565. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212515
2. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol.* 2017;70(1):1-8. doi:10.1136/jclinpath-2016-203810)
3. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97(1):133-144. doi:10.1016/s0092-8674(00)80721-7).
4. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 2010;140(6):784-790. doi:10.1016/j.cell.2010.03.002
5. Šestan M, Jelušić M. KADA POSUMNJATI NA AUTOINFLAMATORNU BOLEST?. *Reumatizam [Internet].* 2020 [pristupljeno 16.05.2021.];67(1):36-55. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/247879>
6. Gagro A. Autoinflamatorne bolesti: Od klasifikacije do prognoze. *Paediatrica Croat.* 2019; 63 (Supl 1):236-248
7. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015;21(7):677-687. doi:10.1038/nm.3893
8. Sönmez HE, Özen S. A clinical update on inflammasomopathies. *Int Immunol.* 2017;29(9):393-400. doi:10.1093/intimm/dxx020

9. Košić K. Ubikvitinacija [Završni rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju; 2018 [pristupljeno 16.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:181:137984>
10. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1957;147(927):258-267. doi:10.1098/rspb.1957.0048
11. Manry J, Laval G, Patin E, et al. Evolutionary genetic dissection of human interferons. *J Exp Med.* 2011;208(13):2747-2759. doi:10.1084/jem.20111680
12. Rice GI, Forte GM, Szykiewicz M, et al. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2013;12(12):1159-1169. doi:10.1016/S1474-4422(13)70258-8
13. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(2):87-103. doi:10.1038/nri3787
14. Pinto EF, Andrade C. Interferon-Related Depression: A Primer on Mechanisms, Treatment, and Prevention of a Common Clinical Problem. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(7):743-748. doi:10.2174/1570159x14666160106155129
15. Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2000;81(Pt 10):2341-2364. doi:10.1099/0022-1317-81-10-2341
16. Cavlar T, Ablasser A, Hornung V. Induction of type I IFNs by intracellular DNA-sensing pathways. *Immunol Cell Biol.* 2012;90(5):474-482. doi:10.1038/icb.2012.11

17. Volpi S, Picco P, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):35. Published 2016 Jun 4. doi:10.1186/s12969-016-0094-4
18. Dobbs N, Burnaevskiy N, Chen D, Gonugunta VK, Alto NM, Yan N. STING Activation by Translocation from the ER Is Associated with Infection and Autoinflammatory Disease. *Cell Host Microbe*. 2015;18(2):157-168. doi:10.1016/j.chom.2015.07.001
19. Burdette DL, Vance RE. STING and the innate immune response to nucleic acids in the cytosol. *Nat Immunol*. 2013;14(1):19-26. doi:10.1038/ni.2491
20. Schafer SL, Lin R, Moore PA, Hiscott J, Pitha PM. Regulation of type I interferon gene expression by interferon regulatory factor-3. *J Biol Chem*. 1998;273(5):2714-2720. doi:10.1074/jbc.273.5.2714
21. Honda K, Yanai H, Negishi H, et al. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature*. 2005;434(7034):772-777. doi:10.1038/nature03464
22. PBL Assay Science. Interferonopathies: An Overview. [Internet] [pristupljeno 11.12.2020.]. Dostupno na: <https://www.pblassaysci.com/interferonopathies-overview#scroll-to-description-area>
23. Crow YJ, Black DN, Ali M, et al. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutières syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *J Med Genet*. 2003;40(3):183-187. doi:10.1136/jmg.40.3.183
24. Orphanet. Aicardi-Goutières syndrome. 2008 Jun [Internet] [pristupljeno 10.12.2020.]

25. Rice G, Newman WG, Dean J, et al. Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome. *Am J Hum Genet.* 2007;80(4):811-815. doi:10.1086/513443
26. Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol.* 1984;15(1):49-54. doi:10.1002/ana.410150109
27. Šakirovski T. Mogućnosti kineziterapijskih postupaka u bolesnika s Aicardi-Goutiere sindromom [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet; 2015 [pristupljeno 24.01.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:117:538873>
28. Krägeloh-Mann I. Characterisation of Aicardi-Goutières syndrome. *Lancet Neurol.* 2013;12(12):1131-1132. doi:10.1016/S1474-4422(13)70262-X
29. Gall A, Treuting P, Elkon KB, et al. Autoimmunity initiates in nonhematopoietic cells and progresses via lymphocytes in an interferon-dependent autoimmune disease. *Immunity.* 2012;36(1):120-131. doi:10.1016/j.immuni.2011.11.018
30. Lee-Kirsch MA, Wolf C, Günther C. Aicardi-Goutières syndrome: a model disease for systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(1):17-24. doi:10.1111/cei.12160
31. Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI. Therapies in Aicardi-Goutières syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(1):1-8. doi:10.1111/cei.12115
32. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B,



RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):296-312. doi:10.1002/ajmg.a.36887

33. Höss, M.; Robins, P.; Naven, T.J.; Pappin, D.J.; Sgouros, J.; Lindahl, T. A human DNA editing enzyme homologous to the *Escherichia coli* DnaQ/MutD protein. *EMBO J*. 1999, 18, 3868–3875.

34. Jeong HS, Backlund PS, Chen HC, Karavanov AA, Crouch RJ. RNase H2 of *Saccharomyces cerevisiae* is a complex of three proteins [published correction appears in *Nucleic Acids Res*. 2004 Feb 24;32(4):1616]. *Nucleic Acids Res*. 2004;32(2):407-414. Published 2004 Jan 20. doi:10.1093/nar/gkh209

35. Keegan LP, Leroy A, Sproul D, O'Connell MA. Adenosine deaminases acting on RNA (ADARs): RNA-editing enzymes. *Genome Biol*. 2004;5(2):209. doi:10.1186/gb-2004-5-2-209

36. Garau J, Cavallera V, Valente M, et al. Molecular Genetics and Interferon Signature in the Italian Aicardi Goutières Syndrome Cohort: Report of 12 New Cases and Literature Review. *J Clin Med*. 2019;8(5):750. Published 2019 May 26. doi:10.3390/jcm8050750

37. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783-801. doi:10.1016/j.cell.2006.02.015

38. Crow YJ, Jackson AP, Roberts E, et al. Aicardi-Goutières syndrome displays genetic heterogeneity with one locus (AGS1) on chromosome 3p21. *Am J Hum Genet*. 2000;67(1):213-221. doi:10.1086/302955

39. Ali M, Highet LJ, Lacombe D, et al. A second locus for Aicardi-Goutieres syndrome at chromosome 13q14-21. *J Med Genet.* 2006;43(5):444-450. doi:10.1136/jmg.2005.031880
40. Crow YJ, Shetty J, Livingston JH. Treatments in Aicardi-Goutières syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(1):42-47. doi:10.1111/dmcn.14268
41. Ramantani G, Kohlhase J, Hertzberg C, et al. Expanding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutières syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1469-1477. doi:10.1002/art.27367
42. Rice G, Patrick T, Parmar R, et al. Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutieres syndrome. *Am J Hum Genet.* 2007;81(4):713-725. doi:10.1086/521373
43. Crow YJ. Aicardi-Goutières Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; June 29, 2005.
44. Uggetti C, La Piana R, Orcesi S, Egitto MG, Crow YJ, Fazzi E. Aicardi-Goutieres syndrome: neuroradiologic findings and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(10):1971-1976. doi:10.3174/ajnr.A1694
45. Crow YJ, Livingston JH. Aicardi-Goutières syndrome: an important Mendelian mimic of congenital infection. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(6):410-416. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.02062.x
46. Orcesi S, La Piana R, Fazzi E. Aicardi-Goutieres syndrome. *Br Med Bull.* 2009;89:183-201. doi:10.1093/bmb/ldn049

47. Rice GI, Meyzer C, Bouazza N, et al. Reverse-Transcriptase Inhibitors in the Aicardi–Goutières Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2275-2277.  
doi:10.1056/NEJMc1810983
48. Yao Y, Higgs BW, Morehouse C, et al. Development of Potential Pharmacodynamic and Diagnostic Markers for Anti-IFN- $\alpha$  Monoclonal Antibody Trials in Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Genomics Proteomics*. 2009;2009:374312. Published 2009 Nov 17. doi:10.4061/2009/374312
49. Yan N, Regalado-Magdos AD, Stiggelbout B, Lee-Kirsch MA, Lieberman J. The cytosolic exonuclease TREX1 inhibits the innate immune response to human immunodeficiency virus type 1. *Nat Immunol*. 2010;11(11):1005-1013.  
doi:10.1038/ni.1941
50. D'Arrigo S, Riva D, Bulgheroni S, et al. Aicardi-Goutières syndrome: description of a late onset case. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(8):631-634. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03033.x
51. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-3052. doi:10.1172/JCI98814
52. Tüngler V, König N, Günther C, et al. Response to: 'JAK inhibition in STING-associated interferonopathy' by Crow et al. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):e76.  
doi:10.1136/annrheumdis-2016-210565
53. Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, et al. Efficacy of Baricitinib in the Treatment of Chilblains Associated With Aicardi-Goutières Syndrome, a Type I Interferonopathy [published correction appears in *Arthritis Rheumatol*. 2020 Dec;72(12):2135]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(5):829-831. doi:10.1002/art.40805

54. Hansen AL, Mukai K, Schopfer FJ, Taguchi T, Holm CK. STING palmitoylation as a therapeutic target. *Cell Mol Immunol.* 2019;16(3):236-241. doi:10.1038/s41423-019-0205-5

55. Cheney, Kristin A., "Implementation of a Land and Aquatic-Based Physical Therapy Program for a 6-Year-Old Male with Aicardi-Goutieres Syndrome: A Case Report" (2015). All Capstone Projects. 109. [Internet] [pristupljeno 10.01.2021.] Dostupno na: <https://opus.govst.edu/capstones/109>

## 6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, 29.09.1996. godine. Pohađala sam Osnovnu školu Vugrovec - Kašina, a srednjoškolsko obrazovanje završila sam u Gimnaziji Sesvete. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2015./2016.

Tijekom studiranja bila sam članica Studentske sekcije za pedijatriju te Studentske linije za rijetke bolesti, čiji je projekt nagrađen Rektorovom nagradom u kategoriji „Nagrada za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici“ u akademskoj godini 2019./2020.