

CITOGENETSKE ABNORMALNOSTI U PACIJENATA S MIJELODISPLASTIČNIM SINDROMOM

Filip Petrik, Medicinski fakultet Osijek, Osijek 31000 Hrvatska, filip.petrik610@gmail.com; Vlatka Periša, Medicinski fakultet Osijek, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Jasminka Sinčić-Petričević, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Danijela Mjeda, Medicinski fakultet Osijek, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Stefan Mrđenović, Medicinski fakultet Osijek, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Ana Kotris, Medicinski fakultet Osijek, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Morena Zovak, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Mirjana Suver-Stević, Klinički bolnički centar Osijek Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, Odjel za biologiju Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Hrvatska

UVOD: Mijelodisplastični sindrom (MDS) grupa je poremećaja karakteriziranih perifernom citopenijom, displazijom hematopoetskih progenitornih stanica, hipercelularnom ili hipocelularnom koštanoj srži i velikim rizikom prelaska u akutnu mijeloidnu leukemiju (AML). Citogenetske abnormalnosti imaju važnu ulogu u dijagnostici i prognozi MDS-a. Postoje stotine citogenetskih abnormalnosti koje su zabilježene u pacijenata s MDS-om. CILJ ISTRAŽIVANJA: Ispitati zastupljenost citogenetskih promjena u pacijenata s MDS-om u Kliničkom bolničkom centru Osijek. USTROJ ISTRAŽIVANJA: Presječna studija na povijesnim podacima ISPITANICI (MATERIJAL) I METODE: Presječna studija obuhvatila je 32 pacijenta kojima je u razdoblju od 1. siječnja 2017. godine do 31. prosinca 2021. godine dijagnosticiran MDS u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Obrađene su laboratorijski i citogenetski podaci pri utvrđivanju dijagnoze MDS-a. REZULTATI: Ženskih pacijenata je bilo 18 (56 %). 14 (44 %) pacijenata se nalazi u rasponu od 70 do 79 godina dok je samo jedan pacijent bio zabrinjavajuće dobi od 18 godina. Pacijenti imaju sniženu koncentraciju hemoglobina i trombocita te povećan postotak blasta u koštanoj srži koji iznosi medijalno 7 %. 22 (69 %) pacijenata ima dokazane citogenetske abnormalnosti s GTG pruganjem i/ili FISH metodom. Pacijenti s citogenetskim abnormalnostima imaju nepovoljniju kliničku sliku, osobito pacijenti s -7/del(7q) abnormalnostima. GTG pruganjem najčešće se dijagnosticira del(5q) u 9 (41 %) pacijenata, dok FISH metodom -7 u 7 (32 %) pacijenata. 11 (50 %) pacijenata ima po jednu abnormalnost. Kompleksni kariotipi s četiri ili više abnormalnosti se pojavljuju u troje (14 %) pacijenata. Numeričke abnormalnosti su najčešće u 25 % svih pacijenata. 13 (40 %) pacijenata svrstava se u visoku i vrlo visoku grupu rizika prema revidiranom Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja. ZAKLJUČAK: Laboratorijska i demografska obilježja su u skladu sa smjernicama za dijagnozu MDS-a. Citogenetske abnormalnosti se javljaju češće nego u drugim istraživanjima, no frekventnost pojedinih abnormalnosti je u skladu s drugim europskim istraživanjima.

10 GODINA 5-AZACITIDINA U LIJEČENJU MIJELODISPLASTIČNOG SINDROMA VISOKOG RIZIKA-ISKUSTVO KB MERKUR

Inga Mandac Smoljanović, Klinička bolnica Merkur, Zagreb 10000 Hrvatska, imandac@yahoo.com; Mihael Grzelja, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Ivan Tečer, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Ema Turkalj, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Vibor Milunović, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Milan Milošević, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Marina Pažur, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Mirjana Mariana Kardum Paro, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Delfa Radić Krišto, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska; Slobodanka Ostojić Kolonić, Klinička bolnica Merkur, Hrvatska

Uvod: Ciljevi liječenja u mijelodisplastičnom sindromu (MDS) razlikuju se ovisno o stupnju rizika. Dok je u nižem riziku cilj smanjiti potrebe za transfuzijama, smanjiti progresiju u AML i produljiti preživljenje, u MDS visokog rizika primarni cilj je produljiti preživljenje. Za liječenje visokorizičnog MDS u svibnju 2013.godine u Hrvatskoj je odobren 5-azacitidin (5-AZA). Cilj Odrediti utjecaj 5-AZA na ishod liječenja pacijenata s visokorizičnim MDS koji su dijagnosticirani u razdoblju od 1.1.2013. do 31.12.2021. u Kliničkoj bolnici Merkur. Metode U studiji je sudjelovalo 38 pacijenata (M:Ž=25:13). Analizirani su laboratorijski i morfološki podaci i ukupno preživljenje pacijenata Kaplan-Meierovom metodom, Log-rank testom i Mann-Whitney U testom. Glavna podjela pacijenata bila je na one koji su primili 6 ili više ciklusa 5-AZA i na one koji su primili 12 ili više ciklusa 5-AZA. Zbog nedostupnosti IPSS-R i WPSS statusa za sve pacijente, učinjena je samo podjela po IPSS. Medijan dobi (IKR (interkvartilni raspon)) pacijenata iznosio je 70 (IKR 66-77) godina. Od 38 pacijenata, najviše ih je imalo podtip EB-2 (n=24, 63.2%), zatim EB-1 (n=7, 18.4%), MDS-MLD (n=4, 10.5%), MDS-RCMD (n=2, 5.3%) i MDS-U (n=1, 2.6%). Rezultati: Medijan preživljenja pacijenata liječenih s šest ili više ciklusa 5-AZA bio je 14 (IKR 8.75-24.75) mjeseci, a za pacijente koji su primili manje od šest ciklusa iznosio je 9 (IKR 5.25-22) mjeseci. Progresija u AML se javila kod (n=14, 36.8%) pacijenata. Medijan preživljenja pacijenata liječenih s 12 ili više ciklusa 5-AZA iznosio je 24 (IKR 8-52) mjeseca, dok je medijan preživljenja pacijenata liječenih s manje od 12 ciklusa iznosio 11 (IKR 6-16) mjeseci. Log-rank test pokazao je statistički značajan rezultat ($\chi^2=5.174$, $p=0.023$). Kreatinin kod dijagnoze je bio viši u skupini preživjelih pacijenata (medijan 78.5 $\mu\text{mol/L}$, IKR 70-98.75 $\mu\text{mol/L}$) nego u skupini preminulih (medijan 71 $\mu\text{mol/L}$, IKR 62-75 $\mu\text{mol/L}$). U trenutku prikupljanja podataka do kraja 2022.god. analizom je utvrđeno da je 34 (89.5%) pacijenata umrlo, a 4 je bilo preživjelih. Zaključak: Iako na malom broju, rezultati ovog istraživanja upućuju na učinkovitost 5-AZA u prvoj liniji liječenja MDS pacijenata visokog rizika, ali statistički značajna razlika u produljenju preživljenja uočava se kod pacijenata koji su dobili najmanje 12 ciklusa 5-AZA.

CHIP, MDS I VEXAS: SLIČNOSTI I RAZLIKE

Inga Mandac Smoljanović, KB Merkur, Zagreb 10000 Hrvatska, imandac@yahoo.com

.....

Klonalna hematopoeza neodređenog značenja (CHIP) definirana je prisutnošću somatskih mutacija koje se pojavljuju u više od 2% frekvencije varijante alela kod pojedinca bez hematološkog poremećaja ili citopenije. Najčešće somatske mutacije u CHIP-u uključuju epigenetske regulatore, transkripcijske i signalne faktore te regulatore staničnog ciklusa. CHIP postaje još važniji sa starenjem i prisutan je kod 20 do 40% populacije starije od 80 godina. Osim što predstavlja rizik za razvoj klonalnih hematoloških malignih poremećaja, opisan je i u brojnim autoimunim bolestima i kroničnim stanjima kardiovaskularnih i plućnih komorbiditeta. U prosincu 2020.prvi put je opisan sindrom VEXAS (vakuole, E1 enzim, X-vezan, autoimuni, somatski) kao stečeni autoimuni poremećaj uzrokovan somatskom mutacijom UBA1 gena . Kako se kod oko 60% pacijenata uz UBA1 gen mogu naći i druge mutacije karakteristične za mijeloidne poremećaje, postavila se sumnja kako se mutacije razvijaju kao sekundarni udar u upalnom mikrookolišu potaknutom UBA1 mutacijom. Postojanje neučinkovite hematopoeze u VEXAS i pojava displazije u barem jednoj liniji, dovela je hematologe pred novo pitanje: postoji li ikakva veza s mijelodisplastičnim sindromom (MDS)? Iako je dio kriterija za MDS bio zadovoljen, u VEXAS je postotak displazija bio najčešće manji od 10% u koštanoj srži , a dominirale su vakuolizacije eritroidnih i mijeloidnih prekursora. VEXAS je tako postao hematološko-upalni poremećaj potaknut somatskim mutacijama i razvijenim sistemskim upalnim zbivanjima sa zahvaćanjem više organa i uz aberacije u koštanoj srži. Dosad je dokazano da VEXAS značajno smanjuje kvalitetu života bolesnika i smanjuje životni vijek, pa je danas cilj pronaći optimalni terapijski pristup. Pred nama je zanimljivo razdoblje u kojem ćemo sve više prepoznavati klinički značaj spektra poremećaja potaknutih klonalnom hematopoezom.